ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Науковий журнал

29 квітень 2021

Одеса
2021

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

29 квітень 2021

Виходить тричі на рік.

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

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», 2021
© Автори наукових статей, 2021
© Оформлення Ткаченко М. С., 2021

ЗМІСТ

Барілка В. А., Матлан В. Л., Примак С. В., Шалай О. О.
РІВЕНЬ ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРОЮ МІЄЛОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ТА ЙОГО ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ…… 4

Горішний І. М., Горішний М. І., Горішна І. Л., Мочульська О. М.
ВИПАДОК ГЕПАТИТУ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ ЯК ПЕРВИННОГО ПРОЯВУ
EBV-ІНФЕКЦІЇ У ДИТИНИ РАННЬОГО ВІКУ……9

Демецька О. В., Діденко М. М., Мовчан В. О., Белюга О. Г., Рябовол В. М., Леоненко О. Б.
СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ПОШКОДЖУЮЧОЇ ДІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ
СПЕРМАТОЗОЇДІВ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ ЯК ТЕСТ-ОБ'ЄКТУ……12

Дзевульська І. В., Маліков О. В.
ДЕЯКІ ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ТІЛА ЛЮДИНИ…… 16

Дутко Х. О., Лещук Є. С., Лещук С. Є.
ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ
ЩЕЛЕП ІЗ СУПУТНІМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТУ……20

Єхалов В. В., Кравець О. В., Седінкін В. А.
ЦИКЛ «НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ» ОЧИМА ІНТЕРНІВ-АНЕСТЕЗІОЛОГІВ……24

Загайкевич І. С., Свистун І. І., Половчук М. В.
ФОРМУВАННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ЗА РОКИ НЕЗАЛЕЖНОСТІ……28

Козопас В. С.
ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА……36

Кокоруз М. В., Худзій С. С., Вороняк М. І., Новак В. Л.
ВАГІТНІСТЬ ТА БАТЬКІВСТВО ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ……43

Корінець Я. М., Прокопчук Н. М., Шаргородська Є. Б., Школьник О. С.
ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ВРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ, ЩО ДІАГНОСТУЄТЬСЯ
НЕІНВАЗІЙНИМИ ТА ІНВАЗІЙНИМИ МЕТОДАМИ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ……47

Кульчицький В. В.
МЕТОДИКИ ХАРЧУВАННЯ І НУТРИТИВНА ПІДТРИМКА
ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ [ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ]……53

Леонов А. В.
ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТЫ БЕЙКЕРА…… 57

Лісяний М. І., Бельська Л. М., Лісяний А. А., Станецька Д. М.
ВПЛИВ ТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ, ЯКІ ПРОДУКУЮТЬСЯ ФЕТАЛЬНИМИ НЕЙРАЛЬНИМИ
КЛІТИНАМИ НА РОЗВИТОК АПОПТОЗУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧМТ…… 60

Ринжук Л. В., Ринжук В. Є.
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ
З УРАХУВАННЯМ ЗМІН СТАНУ ПРОЗАПАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК…… 65

Степанчук В. В.
ФІТОЗАСОБИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИГЕЛЬМІНТНУ АКТИВНІСТЬ……68

Барілка В. А.
науковий співробітник лабораторії імунології та генетики неоплазій крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Матлан В. Л.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапії № 1 медичної діагностики та гематології та трансфузіології
Львівського національного медичного університет
імені Данила Галицького

Примак С. В.
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник відділення гематології
з лабораторною групою
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Шалай О. О.
кандидат медичних наук,
завідувач лабораторії імунології та генетики неоплазій крові
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

РІВЕНЬ ПРОДУКЦІЇ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ МІЄЛОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ТА ЙОГО ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню рівня продукції фактора некрозу пухлин (TNF) мононуклеарами периферичної крові у суміші з бластами, та його вмісту у плазмі крові пацієнтів з гострою мієлобластною лейкемією з метою встановлення прогностичного значення цитокіну у перебігу хвороби. Чітко показано взаємозв'язок концентрації TNF з віком пацієнтів, наявністю анемії, тромбоцитопенії, бластів та лімфоцитів у периферичній крові.

Аннотация: Статья посвящена исследованию уровня продукции фактора некроза опухолей (TNF) мононуклеарами периферической крови в смеси с бластами, и его содержания в плазме крови пациентов с острым миелобластным лейкозом с целью установления прогностического значения цитокина в течении болезни. Четко показано взаимосвязь концентрации TNF с возрастом пациентов, наличием анемии, тромбоцитопении, лимфоцитов и бластов в периферической крови.

Summary: The article is devoted to the study of the level of tumor necrosis factor (TNF) by peripheral blood mononuclear cells in a mixture with blasts, and its content in the plasma of patients with acute myeloblastic leukemia in order to establish the prognostic value of the cytokine during the disease. The relationship of TNF concentration in patients older than 60 years, the presence of anemia, thrombocytopenia, lymphocytes and blasts in peripheral blood is shown clearly.

Гостра мієлобластна лейкемія, неоплазія гемопоетичної тканини, походить з трансформованих уніпотентних клітин-попередниць мієлоїдного паростка, бластів, здатних клонально нагромаджуватися у кістковому мозку (КМ) і поширюватися в організмі, залежно від генетичних перебудов, віку пацієнтів, факторів мікрооточення, які зумовлюють чутливість до лікування і клінічний перебіг хвороби. Сучасна класифікація гострих лейкемій за ВООЗ (2016), заснована на результатах цитогенетичних та молекулярних генетичних аберраціях бластів, дозволяє більш прицільно діяти на онкогени та маркери залишкової хвороби, MRD, підбирати індивідуальні схемами лікування пацієнтів [1–3]. Однак, у певної частини дорослих пацієнтів виникає необхідність негайно розпочинати лікування, до моменту отримання цитогенетичних результатів. Ці дані спонукають науковців до з'ясування причин резистентності лейкемічних клітин і шляхів подолання хвороби. Малочисельними є результати досліджень, присвячених участі цитокінів у перебігу ГМЛ. Вони здебільшого суперечливі та не мають узагальнюючого характеру. Показано, що цитокіни можуть вироблятися бластами ГМЛ, і, залежно від клінічного етапу хвороби, нагромаджуватися у крові, що дозволяє швидко визначати їх концентрацію та аналізувати у взаємозв'язку з клініко-гематологічними показниками [4].

До важливих цитокінів, які найчастіше нагромаджуються у крові хворих на ГМЛ, належить фактор некрозу пухлин (TNF). TNF вважається головним регулятором росту клітин ГМЛ in vitro у середовищі цитокінів GM-CSF/IL-3. З іншого боку, обробка клітин ГМЛ цитокіном TNF індукує апоптоз. Згадана властивість TNF має потенційне терапевтичне значення при неоплазіях [5]. З іншого боку, імунотерапевтичні процедури із застосуванням TNF не

давали тривалої ремісії. Виникали побічні ефекти, зростала експресія аномальних рецепторів IL-2, IL-2Rα, посередників ростових сигналів на лейкемічних клітинах [6 – 8]. Таким чином, враховуючи наведені вище складні процеси регуляції біологічної поведінки ліганд/рецепторної системи TNF, її можна вважати однією з головних у перебігу ГМЛ, а дослідження цитокінів актуальними і перспективними для оцінки ефективності терапії, прогнозу перебігу хвороби [4, 5].

Метою роботи було дослідити рівень продукції фактора некрозу пухлин у пацієнтів з гострою мієлобластною лейкемією.

Для досягнення поставленої мети ми визначили концентрацію TNF у живильних середовищах (ЖС) 24-годинних первинних культур мононуклеарів периферичної крові (МНПК) у суміші з бластами та автологічній плазмі крові пацієнтів з гострою мієлобластною лейкемією. Отримані результати проаналізували у взаємозвязку з клініко-гематологічними показниками пацієнтів та даними у здорових осіб для встановлення прогностичного значення TNF. Концентрацію TNF визначали у дослідних взірцях 21 пацієнта з ГМЛ біологічним методом з використанням чутливої до цитолітичної дії фактора культури клітин мишачих фібробластів лінії L929, як описано раніше [9].

Контрольну групу склали 15 здорових осіб (донорів крові). Серед обстежених пацієнтів було 10 жінок та 11 чоловіків. Медіана віку становила 64 роки (межі 16-81 рік). Пацієнтів віком до 60 років було 8 осіб, старших 60 років – 13 осіб. У 17-ти пацієнтів хвороба діагностована вперше, у 4-ьох – проведене лікування за схемою 7+3. Діагностику ГМЛ проводили на основі результатів клінічного обстеження, цитологічного, цитохімічного дослідження периферичної крові та кісткового мозку (КМ), даних імунофенотипового дослідження субстратних клітин крові та КМ. Тотальна інфільтрація КМ бластами виявлена у 8-ми пацієнтів, решту мали часткову метаплазію КМ. У всіх обстежених пацієнтів були наявні бласти у периферичній крові (54,79 ± 7,85%). Варіант ГМЛ, М0, діагностовано у 4 осіб; М1 – у 5; М2 – у 6; М4 – у 3; М5 – у 2; М6 – в 1 особи. Отримані результати дослідження аналізували за коефіцієнтом кореляції (r) та незалежним t-критерієм Стьюдента з використанням програми MS Excel. Показники $p \leq 0,05$ та $r = \geq 0,3$ або $r = \geq -0,3$ вважалися статистично значущими.

Клінічні симптоми маніфестації ГМЛ наведені у таблиці 1.

У нашому дослідженні більша частина пацієнтів була старша за 60 років, що не суперечить існуючим літературним даним, згідно яких хвороба частіше діагностується у людей старшого віку. Виникнення ГМЛ у старшому віці пов'язують із більшою частотою мутацій та цитогенетичних перебудов. За наявності позитивної філадельфійської хромосоми (Ph+) у субстратних клітинах ГМЛ перебіг хвороби набагато важчий [10, 11, 12]. Крім цього, на думку вчених, існують інші відмінності у біології лейкемічних клітин пацієнтів з ГМЛ у різних вікових групах. До них належить експресія генів цитокінів, які є поліморфними і здатні конститутивно виробляти ліганди внаслідок генетичних перебудов [8, 13, 14]. Показано, що В– і Т–лімфоцити у пацієнтів з ГМЛ > 60 р. мають нижчу здатність виробляти прозапальні цитокіни, як от TNF, IL-1, IL-2, у порівнянні з молодшою віковою групою. У нашій роботі ми отримали протилежні результати. Встановлено, що МНПК пацієнтів > 60 р. виробляли вищу концентрацію TNF, ніж у порівнюваній групі. Це явище можна пояснити тим, що у крові пацієнтів > 60 р. була достовірно більша кількість бластів, ніж у молодшій групі, здатних виробляти цитокін для автокринної регуляції росту (табл.2) [10].

При цьому МНПК пацієнтів, віком > 60 р., секретували достовірно вищий рівень TNF, ніж пацієнти < 60 р. (табл. 2). Отримані результати могли вказати на важливе джерело вироблення цитокіну – лейкемічні клітини, які здатні нагромаджувати фактор у плазмі крові. На думку деяких вчених показники TNF у крові пацієнтів можуть використовуватися в якості критерію для розділення пацієнтів на групи ризику [15; 17].

Показники гемограми периферичної крові пацієнтів наведені у таблиці 3. Для контролю взяті референтні показники здорових осіб, які визначені у спеціалізованій клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України».

Таблиця 1

Клінічні симптоми маніфестації пацієнтів з ГМЛ

Симптоми	Кількіть пацієнтів	Частота симптомів у %
Анемія	14	66,66
Геморагії	9	42,86
Лихоманка	11	52,38
Біль у кістках, горлі, епігастрії, лівому підреберї	4	19,04
Органомегалія (мигдалики; селезінка; печінка; язик)	7	33,33
Лейкеміди на нижніх кінцівках	2	9,52
Гінгівіт, стоматит	4	19,04

Таблиця 2

Концентрація TNF у крові пацієнтів з ГМЛ віком до 60 років і старших 60 років (M±m)

Показники	Вік < 60 р., n=8	Вік > 60 р., n=13
Кількість бластів (%)	53,12±11,6	61,50±10,77*
Конценрація TNF у плазмі крові (нг/мл)	0,64±0,12	0,78±0,21
Конценрація TNF у ЖС МНПК (нг/мл)	0,19±0,07	0,40±0,12*

*Примітка. *Достовірно вищі показники (p<0,05).*

Таблиця 3

Показники гемограми периферичної крові пацієнтів з ГМЛ і здорових осіб (M±m)

№ з/п	Показник	Пацієнти з ГМЛ (n=21)	Здорові особи	
		M± m	Чоловіки (межі)	Жінки (межі)
1	Еритроцити	2,44±0,20	4,0 – 5,0×10^{12}/л	3,7 – 4,7×10^{12}/л
2	Гемоглобін	80,09±4,78 г/л	130 – 160 г/л	120 – 140 г/л
3	ШОЕ	40,36±3,22	1 – 10 мм/год	2 – 15 мм/год
4	Кольоровий показник	0,90±0,02	0,85 – 1,15	
5	Лейкоцити	68,93±20,04	4,0 – 9,0×10^{9}/л	
6	Сегментоядерні нейтрофіли	12,29±2,95	42,0 – 72,0 %	
7	Паличкоядерні нейтрофіли	5,28±1,49	1,0 – 6,0 %	
8	Лімфоцити	41,59±4,92**	19,0 – 37,0%	
9	Моноцити	6,16±1,45	3,0 – 11,0 %	
10	Тромбоцити	123,17±12,62*	180,0 – 320,0 ×10^{9}/л	
11	Абсолютна кількість бластів	54,79±7,85	Не виявляються	

Примітки:

*1 *Тромбоцити були наявні у 7 з 21 пацієнта. Ретикулоцити, базофіли, еозинофіли та клітини-попередники мієлоїдного паростка у периферичній крові пацієнтів виявлялися у поодиноких випадках.*

*2 **У загальній групі хворих рівень лімфоцитів був вищий, ніж у здорових осіб.*

Як видно з табл. 3, для пацієнтів з ГМЛ характерна анемія, тромбоцитопенія, підвищена ШОЕ, що свідчить про наявність прозапального типу імунної реакції, спричиненої гострофазними протеїнами. До останніх належить TNF. Серед неспецифічних клінічних проявів, пов'язаних з продукцією TNF, належать симптоми інтоксикації: невмотивована лихоманка, загальна слабість, прогресуюча втрата маси тіла, кахексія, швидка втома. Зазвичай, TNF, кахектин і лімфотоксин, виробляється макрофагами, опасистими та іншими типами клітин у середовищі КМ [12, 18, 19]. Мішенями для TNF виступають нормальні попередники та неопластичні клітини, які експонують рецептори p 55, TNFRII (p75), а також рецептори апоптозу, CD95 ligand/Fas ligand [13, 20, 18, 21]. Останні експонуються на лейкоцитах для регуляції кількості клітин під час запалення. При хронічних патологічних станах експресія лігад/рецепторних комлексів TNF порушується. Будучи індуктором росту лейкемічного клону, цей фактор здатний пригнічувати еритроцитарний та тромбоцитарний паростки у КМ, зумовлюючи тромбоцитопенію та анемію на розгорнутих стадіях ГМЛ [5, 19, 20]. Отримані нами результати співзвучні з літературними даними. Гемограма обстежених пацієнтів вказала на незначну кількість перехідних і зрілих форм нормальних клітин-попередниць мієлоїдного ряду, засвідчивши «лейкемічне провалля», характерне для даної нозології. Однак ця закономірність не стосувалася лімфоцитів. Ми виявили, що лімфоцити, вміст яких у ПК здорових осіб становить 19-37%, найчастіше разом з бластами присутні у первинних пацієнтів з ГМЛ. Збільшення кількості лімфоцитів у крові пацієнтів корелювало з відсутністю ремісії і коротким періодом виживання [22]. У нашому

дослідженні у 4 лікованих пацієнтів з ГМЛ, які мали рецидив на момент обстеження, показники лімфоцитів становили 18,80 ± 3,09 %. Кількість бластів – 35,0 ± 10,4%. У плазмі цих хворих концентрація TNF визначалася в межах 0,756 ± 0,24 нг/мл. У живильних середовищах мононуклеарів концентрація TNF становила 0,233 ± 0,077 нг/мл.нг/мл. У 13 пацієнтів, які мали тотальну інфільтрацію кісткового мозку бластами (>75%) і в короткий час померли без ремісії, рівень лімфоцитів становив 40,15 ± 2,64% і був статистично вищий, ніж у групі хворих з субтотальною інфільтрацією КМ (22,7 ± 4,29%; $p<0,05$). Рівень TNF у плазмі крові цих пацієнтів становив 1,68±0,42 нг/мл і був достовірно вищим; $p < 0,05$, ніж у порівнюваній групі. При цьому концентрація TNF перебувала у тісному корелятивному зв'язку з показниками лімфоцитів (r=0,8). У ЖС МНПК первинних пацієнтів рівень TNF був втричі вищий, ніж лікованих пацієнтів; $p<0,05$. Існують повідомлення, що лімфоцити виступали джерелом секреції TNF під час рецидиву хвороби [6, 18, 21, 22]. На сьогоднішній час існує мало відомостей про прогностичну цінність лімфоцитів щодо їх протидії пухлинним клітинам. Їх розглядають як пухлиноасоційовані лімфоцити, здатні паракринно виробляти цитокіни, які можуть акцептуватися неопластичним клоном. Показано, що високий абсолютний вміст лімфоцитів, який перевищував $4,8 \times 10^9$/л на початкових етапах хвороби корелював з несприятливим прогнозом. Було встановлено, що у популяції лімфоцитів переважали В-і Т-лімфоцити за відсутності природних кілерів, NK [22].

Останнім часом проводяться невпинні пошуки механізмів застосування цитокінів для лікування ГМЛ та попередження рецидиву хвороби. При цьому намагаються відновити цитотоксичні ефекти Т-лімфоцитів, та NK-клітин шляхом обробки IL-2, TNF, та нівелювати імуносупресивну дію TGFβ1 [8]. Такий підхід не руйнував паростки нормальних клітин-попередників у КМ, але викликав апоптоз бластів, діючи через домени смерті у рецепторах І-го типу, TNFRI (p 55). Відновити чутливість лейкемічних клітин до дії цитотоксичних ефектів TNF можна у присутності IL-1, -2 в умовах in vitro. Однак ці протеїни втрачали активність в організмі і виступали, поряд з TNF, ключовими медіаторами поширення і прогресування лейкемії. Зокрема відзначений вплив IL-1, -2, TNF на фагоцитарну активність бластів у КМ, що виступає причиною анемії і тромбоцитопенії у крові пацієнтів з ГМЛ [24]. Враховуючи низький рівень диференціації лейкемічних клітин та наявність проміжних форм дозрівання мієлоїдного ряду у ПК пацієнтів з ГМЛ можемо припускати їх потенційну здатність через відновлення балансу цитокінів у нішах КМ [14, 25]. Повідомлялося, що в умовах in vitro лейкемічні клітини, оброблені прозапальними цитокінами IL-1, -2, -6, активно секретували TNF і проліферували [6, 20, 18, 21]. На сьогодні досліджена цитотоксична, проангіогенна, адгезивна та дозозалежна ростова відповідь лейкемічних клітин до цитокінів G-CSF, GM-CSF, IL-1, -2, -6, IL-7 [5, 18, 20, 21]. Достатньо буде лише підтвердити взаємозв'язок між рівнем цих факторів з молекулярно-генетичними та цитогенетичними абераціями лейкемічних клітин, які покладені в основу класифікації ГМЛ за ВООЗ (2016 р.). Згідно цього, TNF разом з іншими цитокінами у перспективі можуть доповнити перелік прогностичних маркерів ГМЛ [1, 4].

Поряд з цим, поведінка TNF множинна і вивчена недостатньо через низку невирішених причин. Найперше, патологічна структура рецепторів І-го типу, що походять з надродини тирозинових кіназ (RTKs), c-Kit, FLT-3, PDGFR, кіназа апластичної великоклітинної лімфоми (ALK), αIL-2R, FGFR, IL-1R та рецептор колонієстимулюючого фактора росту моноцитів (M-CSFR), здатна, через внутрішньоклітинний кіназний домен, конститутивно проводити ростові сигнали різноманітних цитокінів у клітину. Крім цього, TNF може активуватися у мембранозв'язаній формі, утримуючись на лейкемічних клітинах, без виділення у середовище, і діяти на рецептори сусідніх клітин.

З літературних джерел відомо, що у період ремісії рівень TNF у крові пацієнтів стабілізується, що підтверджує значну частку секреції протеїнів саме неопластичним клоном клітин. Отже, є підстави для визначення TNF у плазмі/сироватці крові та живильних середовищах клітин крові, бластів, пацієнтів з ГМЛ. Таким чином показники концентрації TNF у взаємозвязку з клініко-гематологічними показниками у крові пацієнтів з ГМЛ можуть мати важливе прогностичне значення у перебігу хвороби. А саме: асоціація лімфоцитів, бластів за наявності високого вмісту TNF може мати відношення до важчого перебігу хвороби у пацієнтів, старших 60 років. З іншого боку, пацієнти з нижчим рівнем гемоглобіну і тромбоцитів мали достовірно вищі показники TNF у плазмі крові, ми можемо стверджувати про цитотоксичний вплив TNF на гемопоез у кістковому мозку, надаючи переваги виживанню лейкемічного клону [24, 25]. Отже концентрація TNF у ЖС МНПК та плазмі крові пацієнтів з ГМЛ достовірно вища, ніж у здорових осіб ($p<0,01$) і не залежить від ступеня інфільтрації кісткового мозку бластами. Збільшення, понад норму, кількості лімфоцитів та нагромадження TNF у периферичній крові пацієнтів з ГМЛ корелювали з гіршим перебігом хвороби. У ЖС МНПК пацієнтів з ГМЛ, старших 60 р., встановлено достовірно вищу кількість бластів і концентрацію TNF, ніж у молодшій віковій групі. Отже, показники концентрації TNF у плазмі і ЖС МНПК пацієнтів з ГМЛ можуть використовуватися у взаємозв'язку з клініко-гематологічними показниками в якості незалежних прогностичних маркерів ГМЛ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // Blood. 2016. Vol. 127. № 20. P. 2391–2405.

2. Watts J., Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leukemia / J. Watts, S. Nimer // F1000Research. – 2018. – 7(F1000 Faculty Rev):1196 Last updated: 06 AUG 2018

3. Efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in a chemotherapy-refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with ZC3HAV1-ABL Fusion / Decool G., Domenech C.,Grardel N et al, //Hemasphere. – 2019. – 3(3): e193. Published online 2019 Jun 4. doi: 10.1097/HS9.0000000000000193

4. The role of cytokines in acute myeloid leukemia: A systematic review/ Tomas Kupsa, Jan Milos Horaceka, Ladislav Jebavy // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012. Dec; 156(4):291–301

5. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. The influence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / T. Kaminska, I. Hu, A. Dmoszynska et al.// Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. – 2001. – Vol. 49. – P. 71–77.

6. Targeting acute myeloid leukemia cells with cytokines /E. Ferretti, C. Cocco, I.Airoldi, V. Pistoia // Journal of Leukocyte Biology – 2012. – Vol. 92. – P. 567 – 575

7. Prognostic relevance of cytokine receptor expression in acute myeloid leukemia: interleukin-2 receptor α-chain (CD25) expression predicts a poor prognosis /K. Nakase, K. Kita, T. Kyo // PLOS ONE , Published: September 16, 2015 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128998

8. Natural killer cells modulation in hematological Malignancies / C. Baier ,A. Fino, C. Sanchez et al. //Frontiers in immunology. 19 December 2013 doi: 10.3389/fimmu.2013.00459

9. Sheegen K.C.F., Ruddle N.H., Schreiber R.D. Generation and characterization of hamster monoclonal antibodies that neutralize murine tumor necrosis factor // J Immunol. – 1989. – Vol. 142, N 11. – P. 3884-3893

10. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes/ A M. Tsimberidou, E. Estey, S. Wen, et al. // Cancer. – 2008. – Vol. 113, Number 7.

11. Circulating cytokine levels as markers of inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and prognostic interest / J. Mondet, K. Hussein, P. Mossuz // Mediators of Inflammation.– 2015. – Vol. 2015, Article ID 670580, 10 pages http://dx.doi.org/10.1155/2015/670580

12. Cytokine response of acute myeloid leukemia cells has impact on patient prognosis: Insights from mathematical modeling /Thomas Stiehl, Anthony D Ho , Anna Marciniak-Czochra // bioRxiv preprint first posted online Nov. 26, 2017; doi: http://dx.doi.org/10.1101/225235

13. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha induced apoptosis *via* caspase in leukemic K 562 and HL-60 cell lines / P. Taburee, D. Siripin, N. Wongjindanon et al //Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2011. – Vol. 33 (5), P. 487-492

14. Cytokine-driven differentiation of blasts from patients with acute myelogenous and lymphoblastic leukemia into dendritic cells /T. Kohler, R. Plettig, W. Wetzstein et al. //STEM CELLS.– 2000;18. – P. 139–147

15. Ali F. A. Use of cytokines profiling as a predictive indicator for patients suffering from acute myeloid leukemia / Hussain Ali Farhan //J. Pharm. Sci. Res. – 2018. – Vol. 10(10). – P. 2677–2679

16. The evaluation of the TGF– β1 and TβRII gene expression in patients with acute lymphoblastic leukemia / H. Aghaeenezhad , M. H. Mohammadi, G. Toogeh et al. // World family medicine / Middle East Journal of family medicine. – 2018.– Vol. 16, Is. 2.

17. Stone R. M., The difficult problem of acute myeloid leukemia in the older adult / Richard M. Stone // Cancer J. Clin. – 2002. – Vol. 52. P. 363–371

18. Participation of the cytokines interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta secreted by acute myelogenous leukemia blasts in autocrine and paracrine leukemia growth control / W. Oster, N. A. Cicco, H. Klein et al. // J. Clin. Invest. 1989. – Vol. 84. – P. 451–457.

19. Bone marrow microenvironment: The guardian of leukemia stem cells /M. Houshmand, T. M. Blanco, P. Circosta et al. // World J Stem Cells. – 2019. – Vol. 11(8): 476-490. – Режим доступу: // doi:10.4252/wjsc.v11.i8.476

20. Involvement of tumor necrosis factor (TNF) receptors p55 and p75 in TNF responses of acute myeloid leukemia blasts in vitro / R. Delwel, C. van Buitenen, B. Lowenberg et al. // Blood. – 1992.– Vol. 80, No 7. – P. 1798–1803

21. Synergy of interleukin-3 and tumor necrosis factor-α in stimulating clonal growth of acute myelogenous leukemia blasts is the result of induction of secondary hematopoietic cytokines by tumor necrosis factor α /Cancer Research. – 1992. – Vol. 52. – P. 2197–2201

22. The prognostic impact of lymphocyte subsets in newly diagnosed acute myeloid leukemia / Yu Park, J. Lim, S. Kim et al // Blood Research.– 2018. – Vol. 53, N. 3.– P. 198–204

23. Megakaryocyte-derived excessive transforming growth factor β1 inhibits proliferation of normal hematopoietic stem cells in acute myeloid leukemia /Y. Gonga, M. Zhaoa, W. Yanga, et al // Experimental Hematology. – 2018. – Vol. 60. – P. 40–46

24. A subset of patients with acute myeloid leukemia has leukemia cells characterized by chemokine responsiveness and altered expression of transcriptional as well as angiogenic regulators/ Annette K. Brenner, Hakon Reikvam, Oystein Bruserud //Frontiers in immunology. – 2016. Published: 25 May 2016 doi: 10.3389/fimmu.2016.00205

25. Acute myeloid leukemia stem cell markers in prognosis and targeted therapy: potential impact of BMI-1, TIM-3 and CLL-1 /N. H.E. Darwish, T. Sudha, K. Godugu et al. // Oncotarget.– 2016. – Vol. 7, No. 36. Режим доступу – www.impactjournals.com/oncotarget

Горішний І. М.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Горішний М. І.
студент
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Горішна І. Л.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії № 2
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Мочульська О. М.
кандидат медичних наук,
асистент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

ВИПАДОК ГЕПАТИТУ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ ЯК ПЕРВИННОГО ПРОЯВУ EBV-ІНФЕКЦІЇ У ДИТИНИ РАННЬОГО ВІКУ

Анотація: Стаття присвячена етіології, патогенезу, основним клінічним проявам EBV інфекції у дітей. Вивчено роль даного збудника у розвитку запальних захворювань печінки, наведено клінічний випадок нетипової маніфестації первинної EBV інфекції гострим тяжким гепатитом у дитини.

Аннотация: Статья посвящена этиологии, патогенезу, основным клиническим проявлениям EBV инфекции у детей. Изучена роль данного возбудителя в развитии воспалительных заболеваний печени, приведен клинический случай атипичной манифестации первичной EBV инфекции острым тяжелым гепатитом у ребенка.

Summary: The article is devoted to the etiology, pathogenesis, the main clinical manifestations of EBV infection in children. The role of this pathogen in the development of inflammatory liver diseases has been studied, and a clinical case of an atypical manifestation of primary EBV infection with acute severe hepatitis in a child has been presented.

Постановка проблеми. Вірус EBV відкрито в 1964 р. канадськими вченими М. Епштейном та І. Барр. Вірус виділено в матеріалі, який було отримано при біопсії у хворого на лімфому Беркитта [1]. Біологічні властивості вірусу Епштейн–Барр належить до сімейства герпесвірусів. Геном вірусу представлений ДНК, яка кодує понад 100 білків. Вірус нестійкий у зовнішньому середовищі, швидко інактивується. На сьогодні відомі два типи вірусу: EBV1 та EBV2, які відрізняються біологічними особливостями, географічним та етнічним поширенням. У країнах Європи, США, Південній Азії домінує EBV1, в Африці обидва типи вірусу поширені однаково. Типи 1 і 2 EBV демонструють різну здатність до трансформації клітин, однак між ними не виявлено чітких клінічних відмінностей [2;3]. Вірус EBV є ДНК-геномним герпесвірусом людини. Інфікування EBV в ранньому дитячому віці характеризується неспецифічними клінічними проявами, які практично не відрізняються від інших вірусних інфекцій. При інфікуванні EBV в підлітковому віці більше ніж в 50% випадків відмічаються прояви типового інфекційного мононуклеозу. Вірус передається повітряно-крапельним шляхом, через слину та інші біологічні середовища. На теперішній час встановлено тісні патогенетичні зв'язки EBV зі змінами в імунній системі та його лімфотропністю [4]. EBV проникає в епітеліальні клітини та В-лімфоцити лімфоепітеліального кільця Пирогова, активуючи літичний тип реплікації вірусу в епісомах. У подальшому відбувається розповсюдження вірусу з включенням в патологічний процес слинних залоз, розвитком віремії, в ході якої інфікуються В-лімфоцити, які є основною мішенню для збудника. Разом з В-лімфоцитами вірус розноситься по організму, розповсюджуючись по всіх лімфоїдних органах – лімфовузлах, печінці, селезінці. Інфікування В-лімфоцитів EBV може призводити до необмеженого розмноження вірусу в клітинах організму людини, що обумовлює його онкогенний потенціал. Рідше вірус може інтегрувати в геном клітин господаря, що значно підвищує вірогідність мутацій та виникнення онкозахворювань.

Найчастішим проявом первинної EBV-інфекції є інфекційний мононуклеоз. У дітей гостра

інфекція часто має субклінічний перебіг, тому не діагностується. Первинна EBV-інфекція у дітей раннього віку найчастіше безсимптомна або супроводжується легкими неспецифічними проявами, перебігає як гостре респіраторне захворювання, тонзилофарингіт, тривала лихоманка з лімфаденопатією або без неї. Інкубаційний період інфекційного мононуклеозу становить близько 2–7 тижнів. Часто спостерігається продромальний період тривалістю 2–5 днів, інколи до двох тижнів, для якого характерні слабкість, нездужання, головний біль, міалгії, підвищення температури. У частини пацієнтів можливий раптовий початок захворювання.

Другою за частотою причиною вірусного ураження печінки (після класичних гепатотропних вірусів) є група герпесвірусів. Частими збудниками гепатиту із родини герпесвірусів є, насамперед, цитомегаловірус (CMV) та вірус Епштейна-Барр (EBV).

Добре відомо, що вірус Епштейна-Барр у дітей і підлітків викликає ураження печінки з жовтяницею, гепатомегалією і гіпертрансаміназемією при інфекційному мононуклеозі. При цьому показано, що ураження печінки, викликані вірусом Епштейна-Барр, не пов'язані з інфекційним мононуклеозом представлені широким спектром гістологічних і клінічних проявів. Вважається, що гепатит розвивається приблизно у 50% хворих з клінічними проявами інфекційного мононуклеозу і проявляється гепатомегалією (10-25%) та підвищенням активності трансаміназ зазвичай в 2-3 рази вище верхньої межі норми. Клінічно він перебігає переважно в легкій формі, хоча описані випадки фульмінантного перебігу, в основному при імуносупресії.

В основі ураження печінки при інфекційному мононуклеозі лежить лімфоцитарна інфільтрація та проліферація клітин Купфера з розвитком помірного внутрішньопечінкового холестазу без порушення структури та некрозів. Транзиторне підвищення рівня трансаміназ у кілька разів, характерне для 2–4 тижня перебігу інфекційного мононуклеозу, визначається у 50–80% пацієнтів, хоча інколи рівні АЛТ та АСТ сягають високих цифр. Коагулопатія не характерна. Жовтяниця виникає у 5% хворих на інфекційний мононуклеоз внаслідок холестазу і вірусіндукованого гемолізу. Одужання самостійне і повне, але описані випадки фулмінантного гепатиту у хворих на вроджені імунодефіцити.

Накопичені в даний час дані клініко-морфологічних, біохімічних і вірусологічних досліджень свідчать про досить часту участь герпетичних інфекцій в ураженнях печінки, що протікають по типу як гострого, так і хронічного гепатиту. Значна частка досліджень з проблеми гепатитів, що викликаються герпетичними вірусами, присвячена вивченню EBV– гепатиту. Однак, наявні в доступній нам літературі дані про Епштейн-Барр вірусному гепатиті носять розрізнений характер і являють собою, переважно, повідомлення про поодинокі спостереження або огляди літератури, що описують EBV – гепатит у невеликих груп хворих.

До теперішнього часу відсутнє єдине розуміння місця і ролі EBV в генезі уражень печінки і жовчовивідних шляхів. У той же час відомо, що ряд інших патогенів здатні брати участь у формуванні печінкової патології. Так, дослідження, проведені в Україні в 2017 р, показали, що в етіології вірусних гепатитів дітей першого року життя переважають герпесвіруси: цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус простого герпесу 1-го типу [5].

Про роль основного збудника інфекційного мононуклеозу – EBV в розвитку гепатиту свідчать результати досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів [6]. У нещодавно опублікованій статті американських фахівців (S. Rao і співавт. 2017) вперше в науковій літературі описаний випадок поєднаної інфекції, викликаної ВГВ і EBV, що призвело до розвитку хронічного вірусного гепатиту [7; 8]. Слід зазначити, що поряд з ураженням печінки при вірусних гепатитах і EBV – інфекції можливі системні ускладнення, пов'язані з процесом лімфопроліферації, активацією аутоімунітету і продукцією біологічно активних речовин, в результаті яких розвивається запальний процес в різних органах [9; 10].

Наводимо власний клінічний випадок тяжкого гепатиту у дитини, що був первинним проявом EBV-інфекції.

Дівчинка 2р., 3 міс. госпіталізована в інфекційне відділення Тернопільської МДКЛ зі скаргами на жовтяницю шкіри та склер, темне забарвлення сечі, знебарвлені випорожнення, знижений апетит, періодичне блювання, субфебрильну температуру тіла. Захворіла 4 дні тому, коли виникло блювання 1-2 рази на добу. З 3-ї доби приєднався жовтяничний синдром, субфебрилітет (впродовж 2 діб).

Епіданамнез: протягом 1,5 місяця дитина не контактувала із хворими на подібне захворювання, жодних парентеральних втручань протягом останніх 6 міс. не проводилося.

Анамнез життя без особливостей.

Загальний стан дитини близький до тяжкого за рахунок вираженого жовтяничного, гепатомегалічного, диспепсичного синдромів.

Свідомість не порушена. Інверсії сну немає. Інтенсивна жовтяниця шкіри та слизових оболонок, рум'янець на щоках, пальмарна еритема, розширення венозної сітки на грудях, животі. Язик вологий, обкладений біло-жовтим налетом. Ротогорло не гіперемоване, мигдалики та периферичні лімфовузли не збільшені. ЧСС 124 за хвилину, тони звучні, ритмічні. Дихання носом не утруднене, аускультативно – везикулярне, ЧД 24 за хвилину. Живіт неболючий при поверхневій пальпації. Печінка на 5 см виступає з-під правого реберного краю, щільна, з гладкою поверхнею. Селезінка не виступає з-під реберного краю. Сеча цегляно-коричневого кольору, випорожнення світло-коричневі.

Через 2 тижні від початку хвороби повторно підвищилась температура до 37,5°С, відмічався лімфопроліферативний синдром (пальпувались задньошийні лімфовузли до 0,8 см, еластичні, неболючі; утруднилось носове дихання), пальпувалась селезінка до +2,5 см, з'явилась енантема на м'якому

піднебінні. Температура коливалась від субфебрильної до норми впродовж 8-ми діб. Лімфопроліферативний синдром утримувався впродовж 2,5 тижнів, лієнальний синдром понад 1 міс.

В загальному аналізі крові виявлений лейкоцитоз $11,5*10^9$/л з лімфоцитозом 62%; через місяць від початку захворювання відмічався плазмоцитоз (4:100) та поява атипових мононуклеарів (2:100).

В біохімічному аналізі крові: гіпербілірубінемія (221,9 мкмоль/л, прямий – 93,1 мкмоль/л), гіпертрансфераземія: АЛТ – 1907 Од/л, АСТ – 873 Од/л, ГГТ – 201 Од/л, гіперфосфатаземія – 482 Од/л, гіперамілаземія 125 Од/л. Коагулограма в межах норми.

Дослідження крові на маркери гепатитів А (IgM до HAV), В (HBs Ag), С (анти HCV) – від'ємні; IgM до CMV від'ємний, IgM до капсидного антигену EBV позитивний.

Скринінг на автоімунні гепатити – негативний результат.

Загальні аналізи сечі без відхилень. Яєць глистів, ентеробіозу не виявлено.

При УЗД органів черевної порожнини виявлені ознаки дифузних змін паренхіми печінки, гепатомегалія (ПЗР правої долі – 109 мм (+49 мм), лівої долі – 82 мм (+45 мм)); набряку жовчевого міхура, спленомегалії 85х45 мм (норма – до 65 мм), селезінкова вена не розширена.

Встановлено клінічний діагноз: EBV-гепатит, гострий перебіг, активність високого ступеня.

Отримувала лікування: ліжковий режим, дієта №5, преднізолон 3 мг/кг/добу в 4 прийоми (5 діб), гепатопротектори (гептрал, глутаргін), препарати лактулози, ентеросорбенти, інфузійну терапію (5% р-н глюкози, 0,9% р-н натрію хлориду, реосорбілакт), сечогінні препарати (лазікс).

Через 2 тижні від початку лікування купувався жовтяничний синдром. Виписана в задовільному стані через 6 тижнів від початку захворювання з нормальними біохімічними показниками. В загальному аналізі крові спостерігався лише лімфоцитоз (71%). При виписці печінка пальпаторно не збільшена, еластична. Пальпувався нижній полюс селезінки (на 1 см виступав з-під реберної дуги), еластичний, неболючий.

Таким чином, в описаному випадку первинна EBV-інфекція у дитини раннього віку маніфестувала нетипово. Першими клінічним проявом став гострий гепатит високого ступеня активності з вираженим жовтяничним синдромом. А мононуклеозоподібний синдром виник лише через 2 тижні від початку хвороби, був незначним, проте окремі його симптоми (спленомегалія, лімфоцитоз) утримувались понад місяць.

Висновок. Наведений випадок підтверджує необхідність скринінгу пацієнтів із гострим високоактивним гепатитом на маркери герпесвірусних інфекцій, в тому числі CMV та EBV поряд із скринінгом на гепатити А-Е.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волоха А.П. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей. Современная педиатрия. 2015;4(68):103–110.
2. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // N. Engl. J. Med. – 2010, Vol. 362, № 7. – P. 1993–2000.
3. Odumade O. A. Progress and problems in understanding and mana ging primary Epstein–Barr virus infections / O. A. Odumade // Clin. Microbiology review. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 193–209.
4. Fugl A., Andersen C.L. Epstein – Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. BMC Fam. Pract. 2019; April 29, 20: 62.
5. Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова Е.В. Структура вирусных гепатитов у детей раннего возраста. Актуальная инфектология. 2017. № 5 (2). С. 85–89.
6. Шаапуни А.Р., Мхитарян А.Л. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни. Актуальная инфектология. 2013; 1: 25-28.
7. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 5(4). С. 572–577.
8. Соломай Т.В., Семененко Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. Вопросы вирусологии. 2020. № 65 (1). С. 27–34.
9. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. N. Engl. J. Med. 2000; 343(7): 481–492.
10. Yang E.V. The chronic mononucleosis syndrome. J. Infect. Dis. 2003; 122(3): 205–212.

Демецька О. В.
кандидат біологічних наук,
доцент кафедри медицини праці, психофізіології та медичної екології
Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Діденко М. М.
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України»

Мовчан В. О.
науковий співробітник
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України»

Белюга О. Г.
кандидат хімічних наук,
провідний інженер
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України»

Рябовол В. М.
аспірант кафедри гігієни та екології № 2
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Леоненко О. Б.
доктор біологічних наук,
провідний науковий співробітник
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України»

СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ПОШКОДЖУЮЧОЇ ДІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ СПЕРМАТОЗОЇДІВ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ ЯК ТЕСТ-ОБ'ЄКТУ

Анотація: Стаття присвячена проблемі медико-біологічних досліджень наноматеріалів. Скринінгова оцінка нових матеріалів у методах in vitro дозволяє отримати попередню інформацію щодо потенційної небезпеки, а також є доцільною з позицій біоетики. Запропоновано спосіб стабілізації нанопорошків металів та їх похідних, а також проведено виявлення пошкоджуючої дії наноматеріалів шляхом оцінки перекисного окиснення мембранних ліпідів сперматозоїдів бика in vitro. Встановлено, що комплекс оксиду титану, допованого сріблом, та нанопорошок діоксиду титану у концентраціях 3 мг/мл ініціюють патологічні зміни у сперматозоїдах великої рогатої худоби (бика), що є маркерами оксидативного стресу, при цьому патологічна дія нанокомпозиту TiO_2+Ag є більш вираженою.

Аннотация: Статья посвящена проблеме медико-биологических исследований наноматериалов. Скрининговая оценка новых материалов в методах in vitro позволяет получить предварительную информацию о потенциальной опасности, а также целесообразна с позиций биоэтики. Предложен способ стабилизации нанопорошков металлов и их производных, а также проведено выявление повреждающего действия наноматериалов путем оценки перекисного окисления мембранных липидов сперматозоидов быка in vitro. Установлено, что комплекс оксида титана, допированного серебром, и нанопорошок диоксида титана в концентрациях 3 мг / мл инициируют патологические изменения в сперматозоидах крупного рогатого скота (быка), которые являются маркерами оксидативного стресса, при этом патологическое действие нанокомпозита TiO 2 + Ag более выражено.

Summary: The article is devoted to the problem of medical and biological research of nanomaterials. Screening evaluation of new materials in vitro allows to obtain preliminary information on the potential hazard, and is also appropriate from the standpoint of bioethics. A method for stabilizing metal nanopowders and their derivatives is proposed, and the damaging effect of nanomaterials is detected by evaluating the peroxidation of membrane lipids of bull sperm in vitro. It was found that the complex of titanium oxide doped with silver and nanopowder of titanium dioxide at concentrations of 3 mg / ml initiate pathological changes in bovine sperm (bull), which are markers of oxidative stress, while the pathological effect of TiO2 + Ag nanocomposite is more pronounced.

Вступ. Через економічний потенціал комерціалізація різних типів наноматеріалів для широкого спектра застосувань, включаючи промислову, споживчу, медичну та діагностичну сферу, являє собою проблему для компаній і регулюючих органів щодо забезпечення розробки безпечних та ефективних продуктів для споживачів. Тому оцінка потенційних небезпек, пов'язаних з цією технологією і відповідними продуктами, стала новою областю для оцінки ризику для здоров'я. Розуміння цього є елементом широкого процесу взаємодії із зацікавленими сторонами та потенційними клієнтами щодо питань гігієни навколишнього середовища та безпеки людей.

Протягом останніх 10 років було запропоновано кілька дослідницьких стратегій і завдань для прямої «перевірки», тобто безпечного поводження з окремими формами наночастинок і нанотехнологій в цілому [1].

При цьому основна проблема полягає у тому, що всі наночастинки не можуть бути своєчасно ефективно оцінені на предмет безпеки і впливу на навколишнє середовище через:

1) велику кількість різних типів наночастинок;

2) численні варіації всередині конкретних типів наночастинок (наприклад, існує безліч різних нанорозмірних вуглецевих частинок: частинки сажі, фулерени, одностінні вуглецеві нанотрубки, багатостінні вуглецеві нанотрубки, вуглецеві нановолокна та ін.);

3) значні матеріальні витрати, що є необхідними для адекватного тестування кожного окремого типу наночастинок.

Необхідність постійного вдосконалення альтернативних методів тестування токсичності наноматеріалів in vitro визначається високою швидкістю розвитку нанотехнологій, а сучасні альтернативні методи тестування речовин хімічного та біологічного походження, у тому числі й наноматеріалів, у багатьох випадках мають стати заміною загальноприйнятим токсикологічним дослідам на лабораторних тваринах.

Скринінгова оцінка нових матеріалів у методах in vitro дозволяє отримати попередню інформацію щодо потенційної небезпеки, а також є доцільною з позицій біоетики. Тому розробка наукових підходів до експрес-оцінки небезпечності нанорозмірних об'єктів різної хімічної природи та складу є одним з пріоритетних завдань сучасної експериментальної медицини, що дозволить отримати нові дані щодо особливостей токсичної дії наноматеріалів та сприятиме уточненню механізмів пошкоджуючої дії на організм нанорозмірних об'єктів, удосконаленню оцінки їх небезпечного впливу.

Головною перевагою більшості досліджень in vitro є можливість проводити тестування великого масиву об'єктів, а також можливість оцінки їх прямої токсичної дії на клітину (мішень), до того ж отримані дані можна використовувати для аналізу механізму токсичної дії. Слід зазначити, що токсичність наночастинок зумовлена, насамперед, розвитком оксидативного стресу, перекисним окисненням мембран з подальшим збільшенням їх проникності, порушенням функцій та руйнуванням [2].

Необхідність постійного удосконалення методів in vitro тестування наночастинок обумовлюється високою швидкістю розвитку сучасних нанотехнологій, які постійно представляють все нові об'єкти. Вибір як тест-об'єкту сперматозоїдів обумовлений тим, що незважаючи на порівняно короткий (до декількох годин) період життя, їх біологічні особливості (плазматична мембрана і акросома, що представляють собою ліпопротеїдні та глікопротеїдні утворення, щільність упаковки білків і нуклеїнових кислот в ядрі, малий вміст води, низький рівень метаболізму в нерухомому стані) зумовлюють велику стійкість до зовнішніх впливів. У той же час, сперматозоїди більш чутливі до оксидативного стресу, ніж інші клітини, через велику кількість поліненасичених жирних кислот, які легко піддаються перекисному окисленню, незначну кількість цитоплазми, що містить низьку концентрацію ДНК-відновлювальних систем та антиоксидантних ензимів, які виявляються нездатними захистити клітинну мембрану на рівні хвоста і акросоми. Накопичення перекисів ліпідів у тканинах супроводжується руйнуванням молекулярної структури клітинних мембран, найважливішими компонентами яких є фосфоліпіди. Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів залежить від ступеня пошкодження мембран сперматозоїдів.

Отже, мета роботи полягала у визначенні ефектів токсичної дії наноматеріалів за показниками оксидативного стресу в експрес-методі in vitro.

Матеріали та методи досліджень. В дослідженні використовували комплекс оксиду титану, допованого сріблом (нанокомпозит TiO_2+Ag, масова частка Ag~ 4мас.%), а також нанопорошок оксиду титану (TiO_2), синтезованого методом термічного розкладу.

Розмір частинок визначали методом динамічного розсіювання світла за допомогою приладу DinaSizer («Fritsch», Німеччина).

Оптичну густину фосфоліпідів визначали за допомогою приладу спектрофотометр ULAB 101UV (робочий діапазон довжин хвиль – 325–1000 нм).

Для морфологічних досліджень дефектів сперматозоїдів при дії нанопорошку TiO_2 та композиту Ti+Ag готували мазки замороженого еякуляту шляхом рівномірного розподілення краплі біорідини на предметному склі, висушували на повітрі та фіксували етанолом протягом однієї хвилини. Фарбування мазків проводили за методикою Лефлера метиленовим синім. Пофарбовані препарати аналізували з імерсією під об'єктивом х1000.

Отримані результати досліджень статистично обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакету програм Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. Для дослідження потенційної пошкоджуючої дії наноматеріалів необхідно було розробити спосіб стабілізації нанопорошків металів та їх похідних у водних розчинах для наступного використання у біомедичних

дослідженнях in vitro та in vivo. Як відомо, для стабілізації наноматеріалів у розчинах використовують органічні та неорганічні сполуки, що забезпечують отримання колоїдних розчинів різного ступеню стійкості. Токсичність композиції визначається не тільки токсичністю діючої речовини (наприклад, наночастинок металу), а також стабілізуючих або інших допоміжних компонентів, що можуть вплинути на біологічну активність отриманого розчину. Принциповим аспектом був пошук стабілізатора, який не тільки не буде підвищувати показники токсичності вихідного наноматеріалу, а й забезпечить «комфортне» середовище для деяких тест-об'єктів, зокрема, сперматозоїдів великої рогатої худоби, які використовують у скринінгових дослідженнях цитотоксичності наноматеріалів.

В якості стабілізатора запропоновано глюкозо-цитратний буфер (глюкоза (4 г), натрію цитрат (1 г) у 100 мл дистильованої води), що зазвичай застосовують в експрес-методі визначення токсичності наноматеріалів у розчинах з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби як тест-об'єкту для розморожування сперми, а також в якості контрольного розчину [3]. Встановлено, що середній аеродинамічний діаметр частинок нанокомпозиту TiO_2+Ag у фізіологічному розчині становив 677,7 нм, у глюкозо-цитратному буфері (глюкоза та натрію цитрат у співвідношенні 4 : 4) – 718 нм, тоді як при використанні глюкозо-цитратного буферу зі співвідношенням глюкози та натрію цитрату 4 : 1 – 43,9 нм (на другу добу – 53,37 нм). Своєю чергою, розмір частинок нанопорошку оксиду титану (TiO_2), синтезованого методом термічного розкладу, у фізіологічному розчині виміряти не вдалося через агломерацію наночастинок. Натомість у глюкозо-цитратному буфері зі співвідношенням глюкози та натрію цитрату 4:1 середній аеродинамічний діаметр частинок становив 46,84 нм.

Таким чином, запропонований стабілізатор дозволяє отримувати відносно стабільні гідрозолі нанопорошків металів, уникаючи при цьому небажаного впливу на токсичність вихідного наноматеріалу. Це своєю чергою, надало можливість оцінити пошкоджуючу дію досліджуваних зразків наноматеріалів (нанокомпозиту TiO2+Ag із середнім аеродинамічним діаметр частинок у розчині 43,9 нм, та TiO_2 із середнім аеродинамічним діаметром частинок 46,84 нм), які було стабілізовано глюкозо-цитратним буфером. В якості скринінгового методу визначення токсичності та пошкоджуючої дії наноматеріалів in vitro з використанням як тест-об'єкту сперматозоїдів великої рогатої худоби (бика) було адаптовано та використано відомий метод вилучення фосфоліпідів з мозку щурів [4]. Замість мозку щурів використовували заморожену бичачу сперму (гранули), які відтаювали у глюкозо-цитратному буфері (співвідношення глюкози та натрію цитрату 4 : 1) у термостаті при температурі 37 ^{0}C протягом 90 хв. До дослідного розчину на початку відтаювання додавали 3 мг нанопорошку в 1 мл глюкозо-цитратного буферу. Наприкінці отриманий фосфоліпідний екстракт дослідної та контрольної проби досліджували на спектрофотометрі ULAB 101 UV. Визначення оптичної густини отриманих фосфоліпідних екстрактів при довжині хвилі 540 нм свідчить на користь руйнування молекулярної структури мембран сперматозоїдів, що були експоновані наноматеріалами, та вивільнення фосфоліпідів.

З цього приводу слід зазначити, що саме накопичення перекисів ліпідів в тканинах супроводжується руйнуванням молекулярної структури мембран, найважливішими компонентами яких є фосфоліпіди. Відповіддю статевої клітини на стрес є порушення низки найважливіших біохімічних процесів, в тому числі і функціонування мембранних структур, а також активація «суїцидальної» програми – апоптозу. Апоптоз характеризується цілим набором постадійних специфічних біохімічних змін, що відбуваються як в ядрі, так і в клітинній мембрані сперматозоїда, серед яких, зокрема, зміни в динаміці фосфоліпідів [5, 6].

Отримані результати кореспондують із даними морфологічного аналізу аномалій сперматозоїдів, експонованих досліджуваними наноматеріалами: частка їх дефектів була значно більшою у дослідних зразках (61% при впливі нанокомпозиту TiO2+Ag та 39% при впливі TiO_2) порівняно із контролем (20%) (Табл.1). При оцінці головки сперматозоїдів було зазначено її набряк та відсутність акросомальної області, яка частіше виявлялась у всіх спостереженнях. Дефекти хвоста сперматозоїдів характеризувалися його вкороченням, закрученням та набряком, що вказує на їх низьку рухливість. Крім цього визначалася агрегація

Таблиця 1

Частка морфологічних аномалій сперматозоїдів при дії наноматеріалів

Морфологічні аномалії сперматозоїдів	Контроль, %	TiO_2, %	Ti+Ag, %
Дефекти головки	3	6	11
Відсутність акросоми	12	21	23
Дефекти середньої частини	відсутні	5	9
Дефекти хвоста	5	7	18
Частка аномалій	20	39	61
Частка нормальних сперматозоїдів	80	61	39

сперматозоїдів (їх скупчення), що додатково свідчить про їх патологічний стан.

Після експозиції сперматозоїдів нанокомпозитом TiO2+Ag виявлено значну кількість залишкових тілець, що є результатом загибелі клітин. Зазначені зміни, поряд із виявленими аномаліями сперматозоїдів, свідчать на користь більш вираженого патологічного впливу нанокомпозиту TiO2+Ag.

Таким чином, запропонований експрес-спосіб може бути використаний в якості скринінгового при дослідженнях наноматеріалів in vitro.

Висновки

1. Запропоновано стабілізатор (глюкоза (4 г), натрію цитрат (1 г) у 100 мл дистильованої води), який дозволяє отримувати відносно стабільні гідрозолі нанопорошків металів, уникаючи при цьому небажаного впливу на токсичність вихідного наноматеріалу.

2. Встановлено, що комплекс оксиду титану, допованого сріблом (нанокомпозит TiO_2+Ag, масова частка Ag~ 4мас.%), та нанопорошок TiO_2 у концентраціях 3 мг/мл ініціюють патологічні зміни у сперматозоїдах великої рогатої худоби (бика), що є маркерами оксидативного стресу (аномалії головки, середньої частини та хвоста, а також відсутність акросоми тощо), при цьому патологічна дія нанокомпозиту TiO_2+Ag є більш вираженою.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Warheit D.B. Hazard and risk assessment strategies for nanoparticle exposures: how far have we come in the past 10 years? F1000Res. – 2018. – № 7. – P. 376.
2. Horie M. Role of oxidative stress in nanoparticles toxicity /M. Horie, Y. Tabei // Free Radic. Res. 2020. – № 18. – P. 1–12.
3. Патент України № 101308 на корисну модель. Експрес-методі визначення токсичності наноматеріалів у розчинах in vitro з використанням сперматозоїдів великої рогатої худоби як тест-об'єкта //Демецька О.В., Леоненко Н.С. Заявник і власник Державна Установа «Інститут медицини праці Національної Академії Медичних Наук України». – Заявка № u201412531; заявл. 19.12.2014; опубл. 10.09.2015, Бюл. № 17.
4. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, GH. Sloane Stanley//J. Biol. Chem. – 1957. № 1. – P. 497–509.
5. Kudriavtsev I.V. Modern technologies and approaches to apoptosis studies in experimental biology / I.V. Kudriavtsev, A.S., Golovkin Zurochka A.V. // Medical Immunology. – 2012. – № 14. – P. 461–482.
6. Dutta S. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management / S. Dutta, A. Majzoub, A. Agarwal // Arab. J. Urol. – 2019. – V.17, № 2. – P. 87–97.

Дзевульська І. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри описової та клінічної анатомії
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Маліков О. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри описової та клінічної анатомії
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ДЕЯКІ ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ТІЛА ЛЮДИНИ

Анотація: У статті наведено дані щодо історії збереження тіла людини з релігійною та науковою метою. Описано перші достовірні свідчення про способи фіксації та збереження тіл померлих у давньому Єгипті, серед давніх народів, які проживали на території Європи дві тисячі років тому. Способи бальзамування невпинно вдосконалювались цілою низкою талановитих вчених. У результаті цієї багаторічної роботи були винайдені наукові методи збереження тіл померлих, технології фіксації та консервації анатомічних препаратів.

Аннотация: В статье приведены данные об истории сохранения тела человека с религиозной и научной целью. Описаны первые достоверные сведения о способах фиксации и сохранения тел умерших в древнем Египте, среди древних народов, проживавших на территории Европы две тысячи лет тому назад. Способы бальзамирования непрерывно усовершенствовались целой плеядой талантливых ученых. В результате этой многолетней работы были найдены научные методы сохранения тел умерших, технологии фиксации и консервации анатомических препаратов.

Summary: The article provides data on the history of the preservation of human body with religious and scientific purposes. Here described the first authentic information about fixation's methods and saving cadavers of Ancient Egypt, ancient people, who lived on the Europe's territory two thousand years ago. The methods of embalming continually improved by whole pleiads of talented scientists. In corollary of this many years work scientific methods of saving dead bodies, fixations technologies and conservation of anatomic preparations were founded.

Бальзамування прийшло до нас ще із сивої давнини. Перші достовірні свідчення про бальзамування відносяться до давнього Єгипту. Ці свідчення підтверджуються фактами збереження єгипетських мумій до наших днів. Пролежавши тисячоліття, вони зберіглися у чудовому стані, що свідчить про мистецтво бальзамування у стародавніх єгиптян на високому рівні. Відколи вперше почали бальзамувати, достеменно не відомо. За історичними даними, припускають, що воно створювалося за 2000 років до н. е. Думку про бальзамування підказала людині сама природа. Сухі землі піщаних пустель й теплий клімат Африки сприяли природній муміфікації мертвих тіл, які час від часу випадково знаходили єгиптяни. Подекуди цілі каравани людей та тварин, засипані піском під час піщаного буревію, перетворювалися на мумії. Такі мумії зустрічаються у пустелях Африки й по сьогодні [4, 6, 7].

Натуральна муміфікація відбувалась під впливом дії надто високої або низької температури.

Муміфікація − природне висихання і штучне зневоднення тіла та окремих його органів. При цьому тіло або його частини, втрачаючи до 75 % води, зберігає лише зовнішні форми, але ж ніяк не власні притаманні риси й забарвлення.

Одвічно залита спекотним сонцем пустеля, що не знає дощу й снігу, граду і туману, з її стерильним і всевисушуючим повітрям, безплідним піщаним ґрунтом − ідеальні умови для природньої консервації тіл. Під час військових зіткнень, при переході караванів через пустелю загиблих ховали на місці, зариваючи у пісок. Швидке випаровування та фільтрація вологи з мертвої тканини в умовах пухкого грунту, високої температури і руху нагрітого повітря призводили до висихання тіл, оберігаючи їх від гниття [2].

Така неприродна муміфікація − широко поширене явище, що зустрічається у всіх частинах світу, проте найчастіше − в екваторіальних країнах з жарким і сухим кліматом.

Природним шляхом тіла можуть висохнути також в інших кліматичних зонах, потрапивши у певні сприятливі умови. Найважливішими з них є склад грунту, його пористість і, таким чином, здатність поглинати або фільтрувати вологу (пісок, піщаник, ліс, вапняк), постійна середня температура середовища та її сухість, відповідна глибина поховання, вентиляція.

Безумовно, муміфікація залежить не лише від середовища, але й від часу поховання, стану власне тіла. Муміфікувалися частіше тіла худих людей, які не хворіли на інфекційні хвороби.

Тіла можуть самі по собі висихати у склепах та підвалах, викопаних в сухих пористих породах, де зберігається стала температура. Рідина, що є живильним середовищем для мікроорганізмів, випаровується і поглинається порами грунту, як наслідок − мікроорганізми гинуть і тіло не руйнується: воно поступово висихає, набуваючи темно-бурого забарвлення, перетворюючись на мумію.

Саме за таких умов поховання муміфікувалися тіла, виявлені в капуцинському монастирі в Палермо, в монастирі Гран-Сен-Бернара, в свинцевому льосі однієї з церков Бремена або у палаці

Кведлинбурга. Прикладом природної муміфікації можуть служити тіла поміщиків Лизогубів, виявлені в 1924 р. у с. Седнів Чернігівської області, в яких добре зберігся шкірно-м'язовий покрив [3].

У печерах Києво-Печерської лаври впродовж року практично зберігається постійна температура та природна вентиляція. Це сприяло висиханню окремих тіл, перетворенню їх на так звані мощі.

Зберігати тіла померлих шляхом висушування або прокопчування вміли давні народи Перу, Мексики, Канарських островів, широко практикувався цей спосіб у давньому Єгипті.

Точний і повний опис процесу штучної муміфікації, яку застосовували у давньому Єгипті, не відомий і сьогодні. Так, мабуть, про єдину технологію не може йти мови. Способи збереження тіл змінювалися в залежності від бальзамуюючих речовин та пристроїв, знатності і багатства померлого, були, ймовірно, різними в залежності від місця обряду. Адже ті, хто його проводив, складали особливу касту і ретельно оберігали свої секрети, які зазнавали змін протягом багатьох століть. Відомо, наприклад, що мумії з Мемфісу, найдавніші, висохлі мало не до чорноти, надто крихкі, а більш пізні, фиванські, жовтуватого кольору, з матовим блиском, нерідко еластичні.

Описи Геродота, який відвідав свого часу Вавилон, Єгипет, Фінікію, археологічні розкопки нашого століття і хімічний аналіз численних мумій дозволяють більш-менш повно уявити собі цей тривалий і складний процес, не беручи до уваги суто містичні, чисто обрядові деталі [7].

На спеціальному столі за допомогою металевого гачка через ніздрі видаляли мозок покійного. Потім кам'яним ефіопським ножем перерізали порожнини і виймали органи (лишаючи серце), які укладалися в спеціальні посудини − «канони». Очищене тіло занурювали у басейн з сольовим (содовим) розчином, де воно вимочувалося від 40 до 70 днів.

Після цього тіло висушували на сонці або в спеціальній кам'яній трубі, через яку впродовж кількох днів пропускали гаряче повітря.

Отриману таким чином мумію обмивали водою, а зсередини − пальмовим вином, просочували різноманітними прянощами і рослинними рідинами, що перешкоджають гниттю, − бальзамами (звідси і назва самого процесу − бальзамування). Внутрішні порожнини набивалися глиною, піском, тирсою, мотками вовни, до яких додавалися мирра, каси та інші прянощі, селітра, вапно, асфальт, содовий порошок, пахучі трави і цибуля.

Потім тіло довго і ретельно сповивали полотняними бинтами, змоченими клеєм, камеддю, твердими маслами, які утворювали суцільний твердий непроникний покрив. Мумії фараонів поміщалися в одну або кілька герметичних дерев'яних трун, яким, як правило, надавалася форма людського тіла.

Подібний метод абсолютно не ставив за мету збереження вигляду покійного. Це була по суті штучна муміфікація. При видаленні з органів і тканин води вони зменшувалися та зморщувалися. Висушене тіло втрачало схожість з покійним і було подібне до скелету, обтягнутого темно-коричневою сухою зморщеною шкірою.

Свого часу аналіз мумії Тутанхамона показав, що своїм чудовим збереженням мумії здебільшого зобов'язані сухому нільському клімату, стерильності повітря та піску, аніж мистецтву бальзамування серед давніх єгиптян. Так, було знайдено чимало чудово збережених мумій, похованих не в саркофагах, а просто у піску, причому нутрощі в них не було вийнято; ці мумії були анітрохи не в гіршому стані, ніж забальзамовані, які нерідко піддавалися розкладанню або перетворювалися на безформну масу під впливом смоли, асфальту, бальзамних масел і, як йдеться в папірусі Ринда, «води з Елефантини, соди з Ейлейтфазполіса і молока з міста Кіми».

Відколи вчені отримали можливість приступити до вивчення мумії Тутанхамона, єдиної, яка пролежала тридцять три століття в Долині царів на одному місці і ніким не була пошкоджена, на них чекало глибоке розчарування. Першовідкривач гробниці англійський археолог Говард Картер відзначав: «Іронія долі − вченим довелося в цьому переконатися − полягала в тому, що ті мумії, які потрапили до рук грабіжників і жерців, збереглися краще, ніж ця незаймана». За винятком обличчя й нижніх кінцівок, які не мали контакту з маслами і прянощами, мумія була в жахливому стані: «Окислення смолянистих речовин викликало свого роду самозаймання, яке було таким сильним, що в результаті обвуглилася не лише значна частина бинтів, а й мертва тканина і навіть кістки мумії».

Відомо чимало прикладів кримінальної та ритуальної штучної муміфікації окремих частин людського тіла. Так, розбійники в старі часи часто зберігали кінцівки мерців як амулет, що оберігає від невдач і бід, який рятує від переслідувань. Серед багатьох варварських племен існував звичай приносити в жертву полонених, а відрубані пальці, шматки шкіри використовувалися для виготовлення талісманів.

Сюди ж слід віднести тсантси − маленькі, завбільшки з кулак головки людини, ритуальні вироби «мисливців за черепами», індіанців з племені Шуара.

Під бальзамуванням ми розуміємо комплекс заходів, спрямованих на запобігання тіла від розкладання, що полягає у просочуванні всіх тканин антисептичними і консервуючими розчинами, які перешкоджають діяльності гнилістних мікроорганізмів і блокують процеси самоперетравлення тканин, з метою збереження не лише форми, а й зовнішнього вигляду тіла або його частин.

Приклади подібного короткострокового бальзамування відомі з часів середньовіччя. Введення, зазвичай через кровоносні судини, ртутних солей (сулеми), миш'якоподібних сполук, солей цинку, спирту та інших антисептичних речовин проводилося задля транспортування тіла на великі відстані до місця поховання або перед його похованням у склепі [1].

Спроба тривалого збереження тіл, наприклад англійського короля Генріха I (1135) або папи Олександра V (1410), зазнали невдач: через короткий проміжок часу тіла піддалися руйнуванню і їх довелося поховати.

Вчені епохи Відродження наполегливо шукали способи збереження тіл і виготовлення препаратів з трупного матеріалу. Це було необхідно як для наукових досліджень, так і для викладання анатомії. Зацікавленість до проблем бальзамування підігрівалася спробами тривалого збереження тіл знаті та видатних державних діячів.

Від початку XV століття у деяких країнах з'являються численні твори про збереження органів тіла без муміфікації. В цьому напрямку найбільшого успіху досягнули голандці − натураліст Я. Сваммердам та анатом Ф. Рюйш. Я. Сваммердам вперше опанував ін'єкції судин, ввів проти загнивання терпентини, оцтові суміші, Ф. Рюйш наповнював кровоносні судини зафарбованими твердими масами. Вчені вдосконалили техніку виготовлення анатомічних препаратів, виготовили відповідний інструментарій.

Широкі можливості відкрилися перед анатомами, відколи наприкінці XIX ст. з'ясувалося, що формалін придатний для фіксування анатомічних препаратів і консервації тіл. Можливість збереження окремих органів людини і тварин або їх систем у фіксуючих рідинах багато в чому вирішила проблему виготовлення анатомічних препаратів. На відміну від муміфікації, що повністю спотворювала зовнішній вигляд тіла, новий метод дозволяв зберегти його первинний об'єм та пропорції.

Однак препарати істотно відрізнялися від нормальних органів і тканин різким потемнінням або знебарвленням. Ф. Рюйшу − віртуозу у виготовленні препаратів − доводилося вдаватися до численних хитрощів, адже навіть зафарбовані маси, введені у судинне русло, не усували непривабливого вигляду його колекцій. Саме тому він фарбував нігті на кінцівках, приховував розрізи під одягом і т. ін.

Виняткову зацікавленість становить робота Д. І. Виводцева (1881) з бальзамування тіла М. І. Пирогова. Процеси воскування тканин надали можливості зберегти тіло видатного хірурга, анатома й педагога в музеї-садибі під Вінницею. Однак і в цьому випадку не вдавалося повністю запобігти процесам висихання, зберегти прижиттєве забарвлення тканин.

Рішучий крок вперед зробив в 1895 р М. Ф. Мельников-Разведенков. Технічна сторона запропонованого ним способу приготування анатомічних препаратів зводилася до використання трьох розчинів, складовими частинами яких були формалін, солі різних кислот, переважно оцтової, винний спирт, гліцерин та звичайна вода. Формалін і спирт фіксують клітинні білки; гліцерин і оцтові солі мають властивість вбирати в себе вологу з повітря. Виготовлені таким способом препарати залишаються у вологому стані, зберігають пружність та колір нормальних тканин. Одночасно вони залишаються придатними і для мікроскопічного дослідження при фарбуванні зрізів звичайними способами.

«Оброблені таким чином препарати, − писав М. Ф. Мельников-Разведенков, − зберігаються перманентно: або в гліцериновому розчині солей, тобто в рідині у банках, або заливаються желатином, обробляються формаліном, у вигляді так званих «препаратів-картин», надзвичайно виразних та показових, на яких видно найменші деталі будови тканин і органів. Саме цей перший желатиновий спосіб і свідчить про те, що у напіввологому стані препарати можуть зберігатися без змін впродовж десятків років (до 35 й довше)» [5].

Сучасна література особливу увагу приділяє розробці техніки фіксації анатомічних об'єктів у органічному склі, що знайшло широке використання у промисловості і раніше у практиці бальзамування не використовувалось взагалі.

Отже, можна виділити кілька періодів в історії розвитку вчення про бальзамування. За часів рабовласницького ладу суспільства бальзамування виникає як релігійний обряд та стає ремеслом. Мета бальзамування – довготривале збереження тіл померлих. Представники цього періоду – давні єгиптяни, серед яких виділялась спеціальна каста бальзамувальників, які досягли великого мистецтва практикою протягом багатьох тисячоліть. Розроблені ними методи муміфікації були основані на застосуванні різноманітних смол та ефірних масел. Вони відрізнялись один від одного за своєю складністю та вартістю і застосовувались в залежності від соціального статусу померлого. За часів феодальної доби бальзамування ще не мало на меті задач вивчення анатомії, розвиток якої гальмувався завдяки релігійній забороні розтинів тіл померлих; єдиною метою було зберегти тіло від розкладання.

Бальзамування стає особливим видом вшанування монархів та церковників для їх увіковічення. Методи бальзамування в цей період, як і у попередньому, грунтувалися не на наукових даних, а на голому емпіризмі. Представники цього періоду – середньовічні анатоми.

На сьогодні у зв'язку із розвитком наук взагалі та медицини зокрема під час бальзамування вперше постає задача не лише збереження тіла людини, але й вивчення його будови. У наш час разом із тодішніми методами бальзамування тіл додається принципово новий технічний прийом – ін'єкції консервувальною рідиною кровоносних судин. У практику бальзамування залучаються нові консерванти, які витіснили більшу частину старих та набули важливого значення у справі збереження трупів. До них належать: гліцерин, оцтовокислий калій, формалін (потужний фіксатор і консервант) та інші [8].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Адольфи Г. О. О методе консервирования трупов для анатомических целей / Г. Адольфи // Проток. об-ва естествоиспыт. 1908. − Т.17 − № 2. С.23–43.
2. Бородулин Ф. Р. История медицины: Избр. лекции, 1961. – 252 с.

3. Баринов Е. Х. Необычные случаи длительного сохранения тел умерших / Е. Х. Баринов, С. П. Фадеев // Судебно-медицинская экспертиза. 1999. − № 2. С.38–40.
4. Бахтияров А. Бальзамирование в древности и в наше время / А. Бахтияров // Попул. мед. журн. 1910. – С. 1–20.
5. Воробьев В. П. Жизнь после смерти / В. П. Воробьев // ГЕОМЗЕО. 2003. – № 10. – С. 100–139.
6. Глязер Г. Исследователи человеческого тела от Гиппократа до Павлова: Пер. С нем. – М.: Медгиз, 1956. С. 100–139.
7. Черкасов В. Г., Дзевульська І. В., Маліков О. В. Деякі аспекти бальзамування тіл померлих у давньому Єгипті // «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя». Київ – 2013. С. 13−15.
8. Черкасов В. Г., Ковальчук О. І., Дзевульська І. В., Маліков О. В. Деякі історичні аспекти вчення про збереження анатомічних об'єктів. «Південноукраїнський медичний науковий журнал». № 1. Одеса – 2013. С. 99−105.

Дутко Х. О.
кандидат медичних наук,
асистент кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

Лещук Є. С.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

Лещук С. Є.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ЩЕЛЕП ІЗ СУПУТНІМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТУ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню імунологічного статусу пацієнтів із переломами щелеп на тлі захворювань тканин пародонту. В роботі наведені нові дані щодо імунологічного статусу пацієнтів з переломами щелеп та супутніми захворюваннями в тканинах пародонту у результаті застосування розпрацьованої лікувальної схеми. Чітко показано вплив розпрацьованого алгоритму на імунологічний статус пацієнтів із переломами щелеп на тлі супутньої патології в тканинах пародонту.

Аннотация: Статья посвящена исследованию иммунологического статуса пациентов с переломами челюстей на фоне заболеваний тканей пародонта. В работе приведены новые данные по иммунологическом статусе пациентов с переломами челюстей и сопутствующими заболеваниями в тканях пародонта в результате применения новой лечебной схемы. Четко показано влияние алгоритма лечения на иммунологический статус пациентов с переломами челюстей на фоне сопутствующей патологии в тканях пародонта.

Summary: The article is devoted to the study of the immunological status of patients with fractures of the jaws on the background of periodontal diseases. The influence of the developed algorithm on the immunological status of patients with fractures of the jaws on the background of concomitant pathology in periodontal tissues is clearly shown.

Вступ. Згідно епідеміологічних досліджень, найбільш частими причинами виникнення переломів щелеп вітчизняні автори вказують травматизацію у побуті (54−84 % випадків), нещасні випадки на виробництві (2−11 %), дорожні пригоди (8−13 %), спортивні травми (3−8 %). За даними зарубіжних авторів, провідними причинами виникнення переломів нижньої щелепи в усьому світі є дорожньо-транспортні пригоди та насилля однієї особи над іншою, що теж є побутовою травмою [1].

Що стосується характеру та локалізації, то одиночні переломи щелеп спостерігаються у 40−71 % постраждалих, двобічні − у 28−60 %, множинні − у 0,2−4 %. За даними досліджень, від 65,8 % до 82,0 % переломів щелеп локалізуються в межах зубного ряду і, отже, є відкритими, оскільки навіть при незначному зміщенні відламків у момент травми, інтимно пов'язана з окістям слизова оболонка ясен обов'язково завжди пошкоджується у місці перелому, і зона ушкодження кістки інфікується вмістом порожнини рота [2].

Встановлено, що переломи щелеп (ПЩ) частіше зустрічаються у людей молодого віку, у чоловіків у 8 разів частіше, ніж у жінок. Найбільш часто вони виникають у місцях ліній слабкості залежно від статі і віку. При вивченні особливостей клінічної картини ПЩ у різні вікові періоди виявлено, що в 82,7 % випадків виникали поодинокі переломи щелеп, рідше − подвійні і множинні (15,4 % і 1,9 % випадків, відповідно) [3, 4].

Частота та структура ПНЩ у дорослих вивчені досить добре. За даними Д. С. Аветикова (2014), найбільш часто ПНЩ діагностували у постраждалих молодого (36,4 %) і юнацького віку (26,9 %). У постраждалих молодого віку поодинокі переломи склали 79,1 %, подвійні − 18,1 %, потрійні і множинні − в 2,8 % випадків і тільки у чоловіків [5].

Окрім складності лікування та реабілітації хворих із переломами щелеп, існують певні фактори, що ускладнюють процеси репаративної регенерації: черепно-мозкова травма, травматичний остеомієліт, остеофлегмони біля щелепних просторів

та нагноєння гематом, а також наявність захворювань в твердих та м'яких тканинах порожнини рота.

Переломи щелеп часто супроводжуються іншими стоматологічними захворюваннями, зокрема, ураженнями тканин пародонту. Дана група пацієнтів недостатньо охоплена увагою фахівців, що потребує удосконалення ранніх діагностичних, клінічних, прогностичних заходів та вимагає подальшого удосконалення комплексних лікувальних методик для пацієнтів з переломами щелеп на тлі захворювань тканин пародонту [6].

Мета дослідження. Оцінити імунологічний статус пацієнтів з переломами щелеп на тлі захворювань тканин пародонту у результаті застосування розпрацьованої лікувальної схеми.

Матеріали та методи дослідження. Клінічну оцінку перебігу переломів щелеп на тлі захворювань тканин пародонту проведено 25 пацієнтам (основна група) у різні терміни після лікування. Отримані результати суб'єктивного та об'єктивного обстеження хворих порівнювали з даними 20 осіб (контрольна група) з переломами щелеп без супутньої пародонтологічної патології.

Алгоритм і особливості діагностичних заходів у пацієнтів з переломами щелеп були скеровані на встановлення діагнозу та попередження ускладнень. Усім хворим репозиція уламків проводилась за стандартною методикою. При неможливості консервативного лікування (рухомість зубів при ГП II–III ступеня) проводилась імобілізація щелеп за допомогою остеосинтезу. Загальне лікування та режим життя відповідали загальноприйнятим стандартам при хірургічному веденні пацієнтів з переломами щелеп [7].

При цьому, хворим основної групи додатково призначали:

1) фотофорез з серветками «Колетекс-МЕКС» на проекцію лінії зламу, що створювало біостимульований ефект, прискорювало регенерацію кісткової, сполучної, м'язевої та епітеліальних тканин, обумовлений дією низькоенергетичного лазерного випромінювання. Антиоксидант «Мексидол», що входить до вмісту серветок «Колетекс» інгібує вільнорадикальні процеси, попереджує запальні реакції у тканинах, активізує фагоцитоз та посилює імунний захист;

2) для покращення процесів ремоделювання кісткової тканини призначався препарат «Бівалос» (фірма «Servier», Франція).

На етапі початкового лікування хворим з переломами щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонту проводили інструктаж щодо гігієни ротової порожнини. Після закінчення іммобілізації, пацієнтам проводився комплекс санаційних, професійних гігієнічних заходів. При необхідності, хворі отримували спектр ортопедичного та хірургічного лікування, необхідний для усунення явищ запально-дистрофічного характеру у тканинах пародонту.

Для місцевого лікування захворювань тканин пародонту пацієнтам рекомендували:

1) гель «Колетекс-Бета» у вигляді аплікацій на ясна – з протизапальним, фібринолітичним, антиоксидантним, імуномоделюючими, регенераційними та гемостатичними ефектами;

2) іригації з розчином «Гевалекс», який зменшує вплив мікробного подразника – для закріплення ефектів місцевої терапії.

Ефективність проведеного лікування оцінювали через 7, 14 та 21 добу після лікування.

Визначення видів та щільності колонізації мікроорганізмів у ротовій порожнині пацієнтів та показників гуморальної та клітинних ланок імунітету у крові проводили за загальноприйнятими методиками. Отримані результати опрацьовані статистично.

Результати дослідження та їх обговорення.

При визначенні ефективності застосування лікувального комплексу у пацієнтів з переломами щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонту на імунологічний статус, до уваги бралися показники сироватки крові, які до початку лікування достовірно відрізнялись від значень середньостатистичної норми.

У результаті проведених досліджень нами встановлено (табл. 1), що через 30 діб після лікування у пацієнтів обох груп дослідження збільшувалась концентрація загального білку у плазмі крові: на 12,06 % – у основній групі, $p<0,05$ та на 5,96 % – у контрольній групі стосовно даних до лікування, $p>0,05$. При цьому, не спостерігалось достовірної різниці значень проаналізованого показника при міжгруповому порівнянні, $p_2>0,05$.

Через 30 діб після лікування, вміст γ-глобуліну у сироватці крові досліджуваних обох груп зменшувався, але отримані значення не відрізнялись статистичною значущістю від даних до лікування, $p>0,05$. У пацієнтів основної групи, де лікування переломів щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонту проводилось за допомогою розпрацьованої нами методики, визначали збільшення рівня альбуміну у сироватці крові на 14,96 % стосовно даних до лікування, $p<0,05$. У той же час, у хворих контрольної групи, де лікування поєднаної патології проводилось за традиційними лікувальними схемами, отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від референтних значень, $p>0,05$.

Через 30 діб спостережень у хворих обох груп дослідження визначали суттєве зменшення С-реактивного білку у сироватці крові: на 39,81 % у пацієнтів основної групи та на 21,65 % у осіб контрольної групи стосовно вихідних даних, $p<0,01$.

В проаналізований термін часу, у хворих груп дослідження, незалежно від проведеного лікування, у сироватці крові зростав титр лізоциму: на 95,45 % у основній та на 65,45 % у контрольній групах, $p<0,01$.

У результаті проведеного лікування у пацієнтів груп дослідження спостерігали зростання значень фагоцитарного числа та показника завершеності фагоцитозу, однак отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від вихідних даних, $p>0,05$.

Таблиця 1

Динаміка показників клітинної і гуморальних ланок імунітету у пацієнтів груп дослідження у різні лікувальні терміни

Терміни спостере-ження	Групи дослі-дження	Загальний білок, г/л	γ-глобулін, %	Альбумін, %	С-реак-тивний білок, мг/л	Титр лізоци-му, мкг/мл	Фагоци-тарний показник, %	Фаго-ци-тарне чис-ло, абс.	Показник заверше-ності фаго-ци-тозу	NK-клітини CD 16⁺ CD 56⁺
До лікування										
		56,85± ±2,35	28,10± ±3,20	47,13± ±2,50	26,93± ±0,58	1,10± ±0,04	19,26± ±2,69	7,35± ±1,86	25,12± ±2,34	27,25± ±3,00
через 30 діб після лікування	Основна (n=25)	63,71± ±2,30▪	20,85± ±2,11	54,18± ±2,35▪,°	16,21± ±0,52 ▪▪,°°	2,15± ±0,04 ▪▪,°°	34,48± ±2,70 ▪▪,°°	9,10± ±1,32	30,28± ±2,12°	20,48± ±2,85
	Контрольна (n=20)	60,24± ±2,23	23,12± ±2,10°°	50,26± ±2,40°°	21,10± ±0,50 ▪▪,°°	1,82± ±0,03 ▪▪,°°	29,13± ±2,58 ▪,°°	8,56± ±1,28 °	27,12± ±2,15°°	25,42± ±2,70°
через 3 місяці після лікування	Основна (n=25)	72,18± ±2,35▪▪	16,84± ±2,10▪	59,20± ±2,28▪▪	6,42± ±0,51▪▪	3,65± ±0,05▪▪	49,63± ±2,71▪▪	10,12± ±1,35▪	36,40± ±2,18▪▪	17,25± ±2,80▪
	Контрольна (n=20)	60,10± ±2,21 *	26,45± ±2,15 °°,*	48,15± ±2,10 °°,*	25,82± ±0,54 °°,*	1,56± ±0,07▪▪, °°, *	34,18± ±2,56▪▪, °°, *	7,22± ±1,30 °, **	29,42± ±2,21 °, **	30,00± ±2,27 °°, *

Примітки:

1. ▪$p<0,05$; ▪▪$p<0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних до лікування.

2.°$p_1<0,05$; °°$p_1<0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних середньостатистичної норми.

*3. *$p_2<0,01$; **$p_2<0,05$ – достовірна різниця значень між даними основної та контрольної груп.*

Звертало увагу, що через 30 діб після лікування, у хворих обох груп дослідження суттєво зростало значення фагоцитарного показника: на 79,02 %, $p<0,01$, у основній та на 51,24 % у контрольній групах, $p<0,05$, стосовно даних до лікування.

Вміст NK-клітин ($CD16^+$ $CD56^+$) у сироватці крові обстежуваних, через 30 діб після лікування, дорівнював: 20,48±2,85 − у основній та 25,42±2,70 у контрольній групі проти 27,25±3,00 при поступленні до стаціонару, $p>0,05$.

Через 3 місяці після лікування у пацієнтів з переломами щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонту, лікування яких проводилось згідно розпрацьованої нами методики, значення усіх проаналізованих імунологічних показників відповідали даним середньостатистичної норми, $p_1>0,05$.

При цьому, досліджували зростання у сироватці крові концентрацій: загального білку − на 26,97 %, альбуміну − на 25,61 %, титру лізоциму − у 3,3 рази, фагоцитарного показника − у 2,6 рази, показника завершеності фагоцитозу − на 44,90 %, $p<0,01$, фагоцитарного числа − на 37,69 %, $p<0,05$, на тлі зниження рівнів: γ-глобуліну − на 41,35 %, $p<0,05$, С-реактивного білку − у 4,2 рази, $p<0,01$ та NK-клітин $CD16^+$ $CD56^+$ − на 36,70 %, $p<0,05$, стосовно значень до лікування.

Через 3 місяці після лікування у пацієнтів контрольної групи, де лікування поєднаної патології проводилось за традиційними методиками, дані проаналізованих імунологічних показників дорівнювали вихідним значенням, $p>0,05$, та значно відрізнялись від середньостатистичної норми, $p_1<0,05$; $p_1<0,01$.

Ефективність застосування запропонованого нами лікувального комплексу підкреслюється зростанням вмісту у пацієнтів основної групи загального білку − на 20,09 %, $p<0,01$, альбуміну − на 22,95 %, $p<0,01$, титру лізоциму − у 2,3 рази, $p<0,01$, фагоцитарного показника − на 45,20 %, $p<0,01$, фагоцитарного числа − на 40,16 %, $p<0,05$, показника завершеності фагоцитозу − на 23,73 %, $p<0,05$, на тлі зниження концентрацій: γ-глобуліну − на 60,50 %, $p<0,01$, С-реактивного білку − у 4,0 рази, $p<0,01$ та NK-клітин $CD16^+$ $CD56^+$ − на 73,91 %, $p<0,01$, стосовно даних у пацієнтів контрольної групи, де для лікування переломів щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонту застосовувались традиційні методики.

Висновки. Отже, ефективність застосування опрацьованих нами лікувальних заходів переконливо доведена позитивною динамікою на імунологічний статус організму, що підтверджується покращенням показників клітинної і гуморальної ланок імунітету у порівнянні з даними у хворих контрольної групи, де лікування проводилось за традиційними методиками.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Chrcanovic B.R. Open versus closed reduction: comminuted mandibular fractures / B.R. Chrcanovic // J. Oral Maxillofac. Surg. − 2013. − Vol. 17, N. 2. − P. 95−104.
2. Бандрівський Ю.Л. Сучасні фізіотерапевтичні методи в лікуванні захворювань пародонта (огляд літератури) / Ю.Л. Бандрівський, Н.Н. Бандрівська, О.В. Авдєєв // Вісник наукових досліджень. − 2009. − Вип. 55, № 2. − С. 3−6.
3. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области / Ю.И. Бернадский. − 3-е изд., переробл. и доп. − Москва: Медицина, 2006. − 456 с.
4. Варес Я.Е. Клінічно-експериментальне обгрунтування нових методів лікування пацієнтів із травматичними пошкодженнями кісток лицевого скелету: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Я.Е. Варес; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. − Львів, 2010. − 35 с.
5. Зміни мінерального компоненту нижньощелепової кістки в динаміці репаративного остеогенезу за умов хронічної нітратної інтоксикації / Д.С. Аветіков, К.П. Локес, С.О. Ставицький, В.В. Іщенко // Вісник проблем біології і медицини. − 2014. − № 1. − С. 37−39.
6. Ерокина Н.Л. Современные методы обследования и обоснование патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с переломами нижней челюсти: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / Л.Н. Ерокина; ГОУВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». − Волгоград, 2009. − 41 с.
7. Керівництво з хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії / за ред. О.О. Тимофеева. − Київ: Рута, 2004. − 1062 с.

Єхалов В. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
Дніпровського державного медичного університету

Кравець О. В.
доктор медичних наук, доцент,
завідувачка кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти
Дніпровського державного медичного університету

Седінкін В. А.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіт
Дніпровського державного медичного університету

ЦИКЛ «НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ» ОЧИМА ІНТЕРНІВ-АНЕСТЕЗІОЛОГІВ

Анотація: Мета даної роботи полягає в поліпшення якості та ефективності занять, впровадження нових андрагогічних методик для оптимізації процесу підготовки до ліцензованого інтегрованого іспиту «Крок 3» на циклі «Невідкладні стани». Проаналізовано близько 500 анонімних анкет, які були заповнені інтернами-анестезіологами за останні 2 роки та 15 років тому. Розглянуто основні акценти для засвоєння інтернами знань і практичних навичок застосовуючи різні методологічні підходи.

Аннотация: Цель данной работы состоит в улучшение качества и эффективности занятий, внедрение новых андрагогических методик для оптимизации процессу подготовки к лицензированному интегрированному экзамену «Крок 3» на цикле «Неотложные состояния». Проанализировано около 500 анонимных анкет, которые были заполнены интернами-анестезиологами за последние 2 года и 15 лет тому назад. Рассмотрены основные акценты для усвоения интернами знаний и практических навыков, применяя разные методологические подходы.

Summary: The purpose of this work is to improve the quality and efficiency of classes, the introduction of new andragogic techniques to optimize the preparation process for the licensed integrated exam "Step 3" in the cycle "Emergencies". We analyzed about 500 anonymous questionnaires that were filled in by interns-anesthesiologists over the past 2 years and 15 years ago. The main accents for the development of knowledge and practical skills by interns are considered using different methodological approaches.

Постановка проблеми. Співробітники кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО протягом 15 років проводять навчальний цикл «Невідкладні стани» для лікарів-інтернів всіх спеціальностей з метою підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 3». Спочатку ми зіткнулися з неабиякими труднощами, адже до 2006 року не існувало ніяких рекомендацій з методології проведення таких занять. Утруднення були і збоку інтернів – не завжди достатній стартовий рівень теоретичних знань, неможливість використовувати їх на практиці в певній клінічній ситуації, небажання відволікатися від детального оволодіння своєю вузькою спеціальністю [1]. Не були до цього готовими і професорсько-викладацькі колективи. Час проведення циклу був обмежений до 48-72 годин. Зрозуміло, що за такий короткий термін часу опанувати програму всього модулю просто неможливо, бо можливості продуктивного засвоювання інформації обмежені навіть у молодих людей. У нинішній час більша частина лікарів-інтернів є носіями кліпового мислення, що дозволяє їм «екранно копіювати» велику кількість фрагментованої інформації, яку самотужки до єдиного цілого можуть скласти далеко не усі [2; 3].

Метою даної роботи є оптимізація процесу підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту на циклі «Невідкладні стани» шляхом аналізу близько 500 анонімних анкет, які були заповнені інтернами-анестезіологами за останні 2 роки та 15 років тому.

Передбачалося, що підготовка до ліцензійного іспиту перебігатиме досить легко, оскільки всі ці теми інтерни опанували ще студентами, а зараз треба тільки відтворити. Але насправді все зовсім навпаки: такі важкі для засвоєння теми як токсикологія (включно військова), організація допомоги населенню при надзвичайних ситуаціях, військова медицина, термічна травма тощо викладалися у виші скорочено або поверхнево, та ще й скільки часу минуло з тієї пори. Сподіватися на те, що вони все терміново згадають, було б зовсім непередбачливо. Тому ми найбільшу увагу приділяємо саме

таким «сірим» темам. Співробітниками кафедри була розроблена методика проведення аудиторних занять, яка паралельно зі зростаючими вимогами до результатів іспитів, постійно змінювалася та вдосконалювалася. Було необхідно максимально продуктивно використовувати кожну хвилину заняття. Для цього було розроблено ряд методологічних принципів, застосування яких в навчальному процесі дозволило значно поліпшити якість підготовки до ліцензійного іспиту, що було підтверджено значним покращенням його результатів [4]. Увесь п'ятнадцятирічний період викладання за циклом «Невідкладні стани» ми постійно намагались поліпшити якість та ефективність занять, впровадити нові або вже випробувані андрагогічні методики, вивчали інтернську думку для оптимізації процесу підготовки до ліцензійного іспиту, з цією метою було проаналізовано близько 500 анонімних анкет, які були заповнені інтернами-анестезіологами за останні 2 роки та 15 років тому.

Так ми відмовилися від тривалих інформаційних повідомлень, оскільки покоління Y не здатне засвоювати великі обсяги матеріалу [3]. Тому сьогодні найважливішою для інтерна стала самостійна підготовка. Але щоб щось вимагати, треба досить багато дати. З цією метою було створено низку озвучених мультимедійних лекцій, надані текстові копії наших клінічних лекцій, які надруковані у фахових та наукометричних виданнях. Були розроблені навчальні тестові програми у цифровому форматі та використані ті, що були запропоновані іншими вищими медичними навчальними закладами. Всі інтерни мають відкритий доступ до матеріалів за темами циклу. Технічно наданий кафедрою матеріал треба скачати за вказаними посиланнями, а потім відновити текст, відео, аудіо, тестові добірки. Для цього у розпорядженні молодого колеги повинні бути досить потужні технічні засоби для роботи через мережу Інтернет. Статки не кожного інтерна можуть дозволити мати новітню комп'ютерну техніку [5]. Можливо було б передбачити, що доступність інформації напряму буде залежати від матеріально-технічних можливостей кожного суб'єкта навчання. Але за результатами анонімного анкетування нами було встановлено, що об'єм використання матеріалів для самостійної підготовки тільки у 51,5% випадків повністю відповідав матеріально-технічним можливостям молодих колег. Для 39,4% респондентів досяжність запропонованої кафедрою інформації була вищою, ніж забезпечення сучасними гаджетами і тільки у 3% опитаних цей показник був нижчим (напевно, з причин особистої неорганізованості). З цього випливає всім знайомий висновок, що той «хто бажає – знаходить можливості, а хто не хоче – дошукується причин».

Теоретичне обговорення тем є найголовнішою часткою заняття. Кожен інтерн повинен бути опитаним декілька разів. Припускається користування власним рукописним конспектом, читати відповіді з планшетів та смартфонів категорично заборонено [6]. Ще одна прикра новина: інтерни почали роздруковувати на паперових носіях текстову частину озвучених лекцій для самостійної підготовки і вкладати їх до зошитів. Таку б винахідливість та використати з благою метою. Так 72,2% інтернів різних спеціальностей натомість зізналися, що не погребували б шахрайськими діями під час відповідей та тестування, якби не спостережливість та суворі дії викладача.

Для «переключення» виду навчання на іншу складову ми проводимо обговорення результатів тестового контролю з орієнтацією на найгірші результати у групі. У цьому разі «винуватець тріумфу» вже ніяк не зможе ухилитися від процесу. Такий розбір ми звемо «продуктивним». При такому аналізі не просто оголошується варіант відповіді, а пояснюється за якими критеріями інші дистрактори не є правильними і за яких умов вони могли б стати вірними.

За даними опитування 26,3% респондентів вважають за доцільніше на заняттях проводити теоретичний розбір тем за циклом, а 10,5% – навпаки надають перевагу тлумаченню тестових завдань, інші ж інтерни (63,2%) вважають обидва види аудиторної роботи однаково важливими.

Загальновідомо, що чітка організація навчального процесу під час підготовки лікарів-інтернів, контроль якості складання проміжних іспитів та ректорських контрольних робіт дасть можливість покращити клінічне мислення, поглибити теоретичні знання, і в результаті приведе до збільшення відсоткового співвідношення складання ліцензійного іспиту «Крок 3» [7]. Але тільки 34,6% опитаних вважають проведення ректорських контролів доцільним, інші ж мотивують своє негативне відношення до такої перевірки значною витратою часу, відсутністю продуктивного обговорення та можливості дізнатися про свої помилки.

84,2% інтернів прихильно сприйняли форму теоретичного обговорення коли питання задають інші інтерни, адже для цього вони повинні володіти темою [6]. Мотивація до опанування складних тем підсилюється залученням до навчального процесу «фазисних завдань» [8]. Молодь радо сприймає (69,1% респондентів) використання методики «конкурентних пар», яка на відміну від «конкурентних груп» нікого не залишить без діла [9].

Тестові завдання для ЛІІ повинні бути валідними та відповідати сучасним медичним стандартам і клінічним протоколам. Але як і раніше звертають на себе увагу деякі тести, що є морально застарілими або не мають належної професійної значущості [10, 11]. Такі дефектні завдання досить часто проникають до екзаменаційних буклетів та інколи повторюються у наступні роки. Наприклад: не може бути манітол стартовим розчином (тільки ізотонічні сольові), тахікардії не повинно бути при отруєнні ФОІ тощо. Ми вимушені ретельно відбирати ці «перли» і доводити їх до суб'єктів навчання, замість того, щоб займатися чимось дійсно корисним.

І, наприкінці, коли викладач бачить перевтомлену аудиторію, настає час для демонстрації навчального кліпа або розрядження напруги дозованим

продуктивним гумором. Тут головне «не передати куті меду» [13, 14].

Отриманий під час проходження циклу обсяг інформації для складання ліцензійного інтегрованого іспиту 89,7% респондентів оцінили як вичерпно повний, а 10,3% – як достатній. Для самостійної підготовки 87,2% опитаних повністю використовували матеріали, що були надані кафедрою, а майже повністю – 22,8%. 66,7% респондентів часто застосовували для роботи додаткові джерела, інколи – 20,5%, ніколи – 12,8%.

Дуже високу користь проведеного циклу для складання ліцензійного іспиту та подальшої лікарської діяльності зазначили 75% респондентів, значну важливість – 20%, і тільки 5% опитаних дали посередню оцінку. Що стосується питання наскільки важливий сам екзамен «Крок 3» для підвищення лікарської кваліфікації, то найвищу оцінку дали тільки 22,5% опитаних, добру – 12,5%, посередню – 30%, а категорично негативну – 35%. Проте, 89,4% респондентів сьогодні, супроти 56,5% у 2006 році не могли не визнати стимулюючого впливу ЛІІ до вивчення питань невідкладної допомоги [4].

Коли лікарі (слухачі циклів ТУ) з певним клінічним досвідом оцінювали отриманий на циклах навчальний матеріал як «цікавий» і «корисний», різниця між процентними показниками була мінімальною – 1,6%, цей показник досі не змінився. За даними анкетування 12,8% опитаних інтернів сприйняли отриману на циклі інформацію як цікаву, а 87,2% – як дуже цікаву. У 84,6% опитаних поняття «цікаво» і «корисно» були ідентичними, що позитивно відрізняє сучасних інтернів від молодих колег 15 років тому, для яких термін «цікавий матеріал» більше відповідав значенню «захоплюючий», а «корисний» – чомусь неминуче необхідному та важкому для засвоювання [1]. Це вказує на значно високу соціально усвідомлювану зрілість сучасного інтерна, ніж 15 років тому, не зважаючи на певні психологічні та поведінкові недоліки сучасної молоді [14]. В цьому є певна заслуга співробітників кафедри, які внесли до процесу навчання певний елемент захопливості та заохочення, що оптимізувало психологічний клімат при підготовці до ліцензійного іспиту [1].

Запорукою успіху будь якої форми навчання є взаєморозуміння викладача та інтерна. Так, 69,3% респондентів зазначили повне порозуміння викладач-інтерн, 28,2% – досить значне і тільки 2,5% – посереднє. З протилежного боку така ж частка (69,3%) інтернів розуміла викладача якнайкраще, 25,6% – добре, а показник 5,1% характеризував посередній рівень порозуміння.

Рівень тактовності при спілкуванні «викладач-інтерн» на думку 79,5% респондентів був найвищим, 10,3% – достатньо високим і тільки 2,5% опитаних зазначили цей показник як посередній. До обов'язку викладача входить вказувати суб'єктам навчання на їх помилки, недостатньо сумлінне відношення до навчання, порушення дисципліни: звісно, що це не всім подобається. Але ми повинні відмітити, що сучасний суб'єкт навчання може припуститися якихось дрібних порушень, як то розмова по мобільному зв'язку або залишення аудиторії під час заняття, але ні один з інтернів-анестезіологів за останні 15 років не припускався відкритої неповаги до викладача. Як би то не було, кожен «мілленіал» високо цінує свою особу [12]. Тому 69,3% молодих колег оцінили свою культуру поведінки як взірцеву, 28,2% – як високу і тільки 2,5% – як задовільну (до речі, це були ті самі респонденти, що й у попередній вибірці).

Таким чином, за останні 15 років співробітниками кафедри була проведена велика кропітка творча робота з питань оптимізації підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту на циклі «Невідкладні стани», яка, на нашу думку, знайшла досить позитивний відгук молодих колег, не зважаючи на важкий період пандемії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Перспективы оптимизации подготовки врачей-интернов по модулю «Неотложные состояния» / Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В., Слива В.И., Станин Д.М., Лященко О.В. Медицина неотложных состояний, 2012. № 5 (44). С. 71–74.
2. Певні якості мислення у лікарів-інтернів різних фахів / Стусь В.П., Єхалов В.В., Моісеєнко М.М., Романюта І.А., Бараннік С.І. Урологія, 2020. т. 24. № 2. С. 180–185. doi: 10.26641/2307-5279.24.2.2020.208835
3. 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. doi: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165488
4. Принципы подготовки врачей-интернов разных специальностей по циклу «Неотложные состояния» / Ехалов В.В., Слива В.И., Станин Д.М., Лященко О.В., Клигуненко Е.Н. Медицина неотложных состояний, 2011. №4 (35). С. 126–128.
5. Ехалов В.В., Кравец О.В., Криштафор Д.А. Перспективы и недостатки дистанционного обучения врачей-интернов на цикле «Неотложные состояния». Новини медицини та фармації, 2021. № 1. С. 16–17.
6. 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. doi: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165500
7. Стойкевич Г.В., Лебідь О.І., Дуда К.М. Шляхи оптимізації лікарів-інтернів до ліцензійного інтегрованого іститу «Крок-3». Медична освіта, 2018. №4. С. 182–184. https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.4.9259
8. Фазисні ситуаційні завдання в формуванні професійної компетентності спеціаліста за фахом «Урологія» / Моісеєнко М.М., Бараннік С.І., Горбунцов В.В., Єхалов В.В. Урологія, 2017. Т. 21. № 1. С. 91–95.
9. Єхалов В.В., Самойленко А.В., Романюта І.А. Методики «конкурентних пар» у навчанні лікарів-інтернів стоматологів. Український стоматологічний альманах, 2019. № 1. С. 37–40.
10. Батман Ю.А., Левченко Л.А., Линчевский Г.Л., Головко О.К. «Крок-3»: рассуждения и предложения. Медико-социальные проблемы семьи, 2014. №1. С. 137–140.

11. Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Седінкін В.А. Якість тестових завдань – основа об'єктивності ліцензійного інтегрованого іспиту. International Journal of Education and Science, 2019. V. 2. № 2. P. 67. doi: 10.26697/ijes
12. Єхалов В.В., Кріштафор Д.А., Мізякіна К.В. Чи доцільний гумор у навчанні лікарів-інтернів? Новини медицини та фармації, 2020. № 15,16 (742, 743). С. 16.
13. Адаптовані принципи підготовки лікарів-інтернів за спеціальністю «Дерматовенерологія» до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок-3» / Клигуненко О.М., Єхалов В.В., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Святенко Т.В. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология, 2015. № 3-4. С. 168–173.
14. Yekhalov V.V., Kravets O.V., Krishtafor D.A. Psychological Features of the Modern Intern. The world of science and innovation. Abstracts of the 6th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. London, United Kingdom, 2021. P. 304–311.

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

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

Половчук М. В.
викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини Івано-Франківського національного медичного університету

ФОРМУВАННЯ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ЗА РОКИ НЕЗАЛЕЖНОСТІ

Анотація: У статті викладено результати дослідження еволюції системи лікувально-евакуаційних заходів в системі медичного забезпечення військ, розкривається склад сил і засобів медичної служби на різних етапах розвитку військової медицини. Акцентується увага на залежності системи лікувально-евакуаційних заходів від розвитку організації військ і порядку їх застосування, а також стану матеріально-технічного забезпечення медичної служби. Висвітлюються основні напрями розвитку сучасної системи лікувально-евакуаційних заходів і шляхи досягнення визначених спроможностей.

Аннотация: В статье изложены результаты исследования эволюции системы лечебно-эвакуационных мероприятий в системе медицинского обеспечения войск, раскрывается состав сил и средств медицинской службы на различных этапах развития военной медицины. Акцентируется внимание на зависимости системы лечебно-эвакуационных мероприятий от развития организации войск и порядка их применения, а также состояния материально-технического обеспечения медицинской службы. Освещаются основные направления развития современной системы лечебно-эвакуационных мероприятий и пути достижения определенных возможностей.

Summary: The article presents the results of the study of the evolution of medical– evacuation system of medical support, revealed the composition of forces and means of medical service at various stages of development of military medicine. Attention is focused on the system depending on medical evacuation of troops of organization and procedure of their application, as well as the state of logistics of medical service. Highlights the main directions of the modern system of medical evacuation and ways of achievement of capabilities.

Вступ. Залежно від розвитку суспільства, соціально-економічних відносин, людських ресурсів, організаційної структури та чисельності військ, їх оснащення і характеру застосування, рівня розвитку воєнного мистецтва, науки, системи охорони здоров'я держави лікувально-евакуаційні заходи мали різний характер і зміст.

У давні часи, коли успіх усієї війни визначався однією або двома вирішальними битвами, після їх закінчення пораненим надавали медичну допомогу на полі бою, а потім відвозили для одужання до монастирів або існуючих лікувальних закладів [1].

З набуттям військами спроможності пересуватися та маневрувати з'явилися нові підходи до організації їх медичного забезпечення: відтепер після надання допомоги на полі бою поранених евакуювали в тил з одночасним наданням допомоги. Водночас виникла необхідність мати в складі діючих армій власні військові госпіталі, створення яких також мало на меті наблизити медичну допомогу до поранених (хворих) військовослужбовців.

У подальшому, відповідно до технічного прогресу та з розвитком засобів ураження, війська змінювали організаційну структуру, характер застосування, що разом з розвитком технологій надання медичної допомоги закономірно призвело до трансформації та розвитку системи їх медичного забезпечення.

Мета роботи: дослідження динаміки розвитку лікувально-евакуаційних заходів у системі медичного забезпечення військ та їх залежності від розвитку структури збройних сил, характеру їх застосування та ресурсного забезпечення медичної служби.

Матеріали та методи. Використовувались нормативно-правові акти з питань реформування та розвитку ЗС України та їх медичної служби, публікації в наукових джерелах. Методи дослідження: історичний, бібліосемантичний, аналітичний, системного підходу. Об'єкт дослідження – система медичного забезпечення ЗС України. Предмети – лікувально-евакуаційні заходи та динаміка їх розвитку.

Результати дослідження. Радянська Армія за чисельністю, організаційною побудовою та сценаріями застосування була розрахована на глобальну наступальну війну на чужій території з повною автономною системою медичного забезпечення військ, що відповідно відобразилося на побудові системи лікувально-евакуаційних заходів.

Схема ЛЕЗ у Радянській Армії наведена на рис. 1. Вона забезпечувала послідовне надання на розгорнутих ЕМЕ всіх видів медичної допомоги: долікарської (фельдшерської), першої лікарської, кваліфікованої та спеціалізованої, які надавалися на тих ЕМЕ, що мали для цього необхідні сили та засоби.

Основою для розгортання ЕМЕ були відповідно: медичний пункт батальйону (в обороні), медичний пункт полку, окремий медичний батальйон (окрема медична рота, окремий медичний загін), військово-польові госпіталі (багатопрофільні або вузькопрофільні) передових і тилових госпітальних баз та госпіталі тилу країни.

Така система лікувально-евакуаційних заходів як основа медичного забезпечення військ разом з комплектом сил і засобів для її розгортання залишилася у спадок від колишньої Радянської Армії та стала основою для побудови медичної служби Збройних Сил незалежної Української держави. На час створення ЗС України загальна чисельність особового складу медичної служби налічувала близько 49 тисяч осіб, з них понад 8 тисяч військовослужбовців. Будучи розрахованою на широкомасштабну війну, вона була громіздкою, дорогою в економічному та необґрунтованою у військовому відношеннях. Більше того, для повного укомплектування військово-польових госпіталів ПГБ і ТГБ необхідно було мобілізувати практично всіх медичних фахівців (лікарів і медичних сестер) системи охорони здоров'я України, а достатньої кількості медичних фахівців окремих вузьких спеціальностей (нейрохірургів, судинних хірургів тощо) взагалі не було.

Доктринальні документи щодо захисту новоствореної української держави мали оборонну спрямованість та не передбачали можливості ведення бойових дій на території інших держав, що зумовило процеси скорочення кількості військових формувань і чисельності військ на території України в ході створення власних Збройних Сил. Військові округи були переформовані в оперативні командування, армії – в армійські корпуси, дивізії – у бригади.

Враховуючи те, що система медичного забезпечення завжди має відповідати структурі та чисельності військ, а також характеру та порядку їх застосування, не оминули ці процеси й військово-медичну службу та призвели до пошуку нових організаційних форм медичного забезпечення військ. Як результат, відпала необхідність в утриманні та використанні громіздких військових формувань, насамперед ПГБ і ТГБ. Також на кінець 90-х років ОМедБ дивізій, які до цього часу вважалися «головною операційною на війні», були переформовані в медичні роти бригад, із завданням надання першої лікарської допомоги, а хірургічні втручання зводилися до «Damage Control» – сучасної хірургічної тактики або тактики контролю пошкоджень, що спрямована на мінімізацію обсягу первинного хірургічного втручання в тяжкопоранених з подальшим виконанням відтермінованого остаточного хірургічного втручання після стабілізації їх стану на наступних ЕМЕ.

Сили та засоби медичних служб армій стали основою для формування польових центрів медичного забезпечення (ПЦМЗ), організаційно-штатна структура яких була непостійною та залежала від бойового складу армійських корпусів. До складу ПЦМЗ входили: управління, 5-7 військово-польових пересувних госпіталів (ВППГ) (з розрахунку по одному на 1-2 механізовані (танкові) бригади та 1-2 в резерві), окремий медичний загін підсилення (ОМЗП); окремий автомобільний санітарний батальйон (ОАСБ) та медичний склад. Основними завданнями ПЦМЗ були прийом, медичне сортування поранених (хворих), надання їм кваліфікованої медичної допомоги та підготовка до евакуації в пересувну госпітальну базу (ПерГБ); тимчасова госпіталізація нетранспортабельних поранених (хворих); лікування легкопоранених (легко хворих)

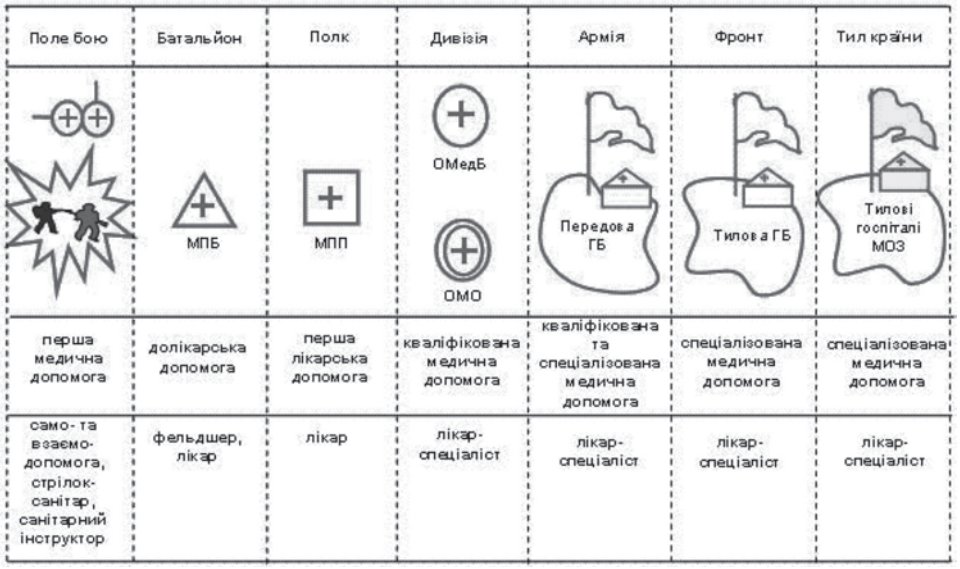


Рис. 1. Схема лікувально-евакуаційних заходів у Радянській Армії

із термінами відновлення боєздатності до 15 діб; тимчасова ізоляція інфекційних хворих тощо.

Передбачалося, що завершальним етапом медичної евакуації в сучасній системі ЛЕЗ замість ТГБ та з так і невизначеним в Україні статусом госпіталів тилу країни стануть лікувальні заклади територіальних госпітальних баз Міністерства охорони здоров'я України (ТерГБ МОЗ України), створення яких було визначено постановою Кабінету Міністрів України від 30.11.1998 р. № 1894-65 [2].

ТерГБ МОЗ України призначені для надання у воєнний час кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги пораненим (хворим) військовослужбовцям, їх лікування та реабілітації в оперативному й стратегічному тилу, а в мирний час – у випадку введення надзвичайного стану або виникнення надзвичайної ситуації. Вони утворюються на базі лікувальних закладів МОЗ України та управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, а також військових госпіталів і санаторіїв Міністерства оборони України (МО України), які розташовані в межах однієї області.

Госпіталі ТерГБ формуються за рахунок медичного персоналу, фондів та інфраструктури забезпечення на базі лікувальних закладів МОЗ України у складі: територіального хірургічного госпіталю, територіального травматологічного госпіталю, територіального нейрохірургічного госпіталю, територіального психоневрологічного госпіталю, територіального торакоабдомінального госпіталю, територіального терапевтичного госпіталю (центру реабілітації). Кількість лікувальних закладів та їх ліжкова місткість у різних ТерГБ неоднакова і залежатиме від кількості та місткості лікувальних закладів конкретної області, воєнно-адміністративного поділу держави та потреби військ.

Крім медичного забезпечення військовослужбовців, у воєнний час ТерГБ МОЗ України також можуть бути використані для надання медичної допомоги та лікування постраждалих із числа цивільного населення під час надзвичайних ситуацій природного і техногенного характеру.

Одночасно з формуванням системи ЛЕЗ на особливий період була побудована система медичного забезпечення ЗС України мирного часу за трьома вертикалями: лікувально-профілактична, санітарно-гігієнічна та протиепідемічна, медичного постачання, а також була створена система військово-медичної освіти і науки, якої до цього взагалі не існувало на території України. Лікувально-профілактична вертикаль була представлена Головним військовим клінічним госпіталем, центральними, базовими та гарнізонними військовими госпіталями. Вертикаль санітарно-гігієнічної та протиепідемічної служби була представлена Санітарно-епідеміологічним управлінням, санітарно-епідеміологічними загонами (регіональними і територіальними) та санітарно-епідеміологічними лабораторіями.

У вертикалі медичного постачання існували центральні медичні склади, медичні склади оперативних командувань та Військово-Морських Сил, військові представництва, медичні депо (МД). Більшість МД (саме 8) та інших надлишкових закладів медичного постачання було розформовано, а медичне майно і техніка, що були вилучені при цьому, направлені для поповнення дефектури існуючих формувань непорушних запасів, а також на поточне медичне постачання.

Система військово-медичної освіти передбачала можливість підготовки медичного персоналу практично всіх освітньо-кваліфікаційних рівнів, за винятком середнього медичного персоналу, потребу в якому повністю задовольняла цивільна система медичної освіти.

Українська військово-медична академія (УВМА), що була створена як заклад післядипломної освіти відповідно до постанови Кабінету Міністрів України [3] і декількох наказів Міністерства оборони України та Міністерства охорони здоров'я України [4; 5], почала працювати на повну потужність і мала повністю забезпечити потребу ЗС України та інших військових формувань у військових лікарях за різними спеціальностями освітньо-кваліфікаційного рівня «магістр».

З метою прищеплення всім лікарям країни знань та навичок щодо надання медичної допомоги пораненим (хворим) військовослужбовцям, а також цивільному населенню під час бойових дій та при ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій, у всіх вищих медичних навчальних закладах були сформовані кафедри екстремальної та військової медицини (КЕіВМ) [6; 7]. Навчання на цих кафедрах було обов'язковим для всіх студентів як чоловічої, так і жіночої статі, після якого всі випускники медичних вишів отримували військове звання офіцера медичної служби запасу, зараховувалися на військовий облік та були джерелом наповнення необхідного мобілізаційного резерву медичної служи і комплектування УВМА.

Для вирішення хронічної проблеми некомплекту медичного персоналу у військових частинах рішенням Уряду з 1 вересня 1997 року поряд з традиційною підготовкою лікарів для потреб українського війська у Вінницькому медичному коледжі ім. Д. К. Заболотного створено Відділення підготовки помічників військових лікарів та започатковано підготовку відповідних фахівців [8; 9]. Щороку 100 студентів проходили навчання за програмою підготовки офіцерів кадру, освітньо-кваліфікаційний рівень – «бакалавр», спеціальність – «лікувальна справа», кваліфікація – «помічник лікаря, офіцер військового управління тактичного рівня», форма підготовки – «студент 4 роки».

Враховуючи постійне прагнення військових лікарів реалізувати свій професійний потенціал та займатися лише лікувально-профілактичною роботою в медичних закладах, відтік лікарів з військової ланки медичної служби завжди перевищував можливості їх поповнення. У зв'язку з цим у військах завжди був значний некомплект офіцерів медичної служби, що не могло не позначитись на рівні захворюваності військовослужбовців та якості їх медичного забезпечення.

Важливим фактором було запровадження ступеневої військово– медичної освіти. Раніше фельдшеру, який захотів би стати лікарем, необхідно було складати іспити для вступу на перший курс медичного інституту чи університету. Помічник лікаря мав освітньо-кваліфікаційний рівень «бакалавр» і завдяки сумісності на перших двох курсах навчальних програм підготовки лікаря і помічника лікаря після декількох років практичної роботи у військах мав би можливість продовжити навчання з метою набуття кваліфікації лікаря.

Все це й зумовило запровадження в ЗС України інституту помічників військових лікарів, а в Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця [10] був створений факультет підготовки лікарів для ЗС України

Підготовка для потреб ЗС України санітарних інструкторів і санітарних інструкторів-дезінфекторів (операторів дезінфекційно-дезінсекційних установок) проводилася у навчальних медичних батальйонах, а згодом – у навчальній медичній роті.

Як результат, була сформована нова система медичного забезпечення військ, що мала відповідне ресурсне забезпечення, у тому числі й система ЛЕЗ (рис. 2), яка була спроможною для медичного забезпечення ЗС України у визначених варіантах їх застосування, здатна до необхідного мобілізаційного розгортання та інтегрована з державною системою охорони здоров'я.

Цього вдалося досягнути завдяки тривалій «кадровій стабільності» органу управління медичним забезпеченням – Головного військово-медичного управління Міністерства оборони України та його ефективної діяльності за підтримки керівництва ЗС України і МО України.

Подальше реформування ЗС України, зміни порядку та способів їх застосування призвели до необхідності вдосконалення організаційної структури медичної служби та принципів її діяльності. Як результат, був запроваджений територіальний принцип медичного забезпечення військ [11], створені військово-медичні клінічні центри (ВМКЦ) (головний і регіональні) з визначеними зонами відповідальності [12], військові мобільні госпіталі (ВМГ), які на відміну від ВППГ утримуються в постійній готовності до застосування і не потребують тривалого часу для проведення мобілізаційних заходів [13].

ВМГ є мобільним, спеціалізованим, багатопрофільним лікувальним закладом ЗС України та призначений для надання пораненим (хворим) першої лікарської, кваліфікованої та окремих елементів спеціалізованої медичної допомоги, їх лікування та підготовки до евакуації в лікувальні заклади вищого рівня в мирний та воєнний час.

У цей же період медична служба ЗС України поповнилася засобами аеромедичної евакуації, зокрема літаком АН-26 «Віта», були також спроби створити для евакуації поранених декілька ланок санітарних гелікоптерів, проте через обмежене фінансування та організаційну недолугість вони не увінчалися успіхом.

Як результат, існуюча система ЛЕЗ була вдосконалена за рахунок введення в систему медичного забезпечення військ ВМКЦ, ВМГ і засобів аеромедичної евакуації та передбачала послідовне надання медичної допомоги на наявних ЕМЕ – першої медичної, долікарської (фельдшерської), першої лікарської, кваліфікованої, спеціалізованої.

Евакуація поранених (хворих) здійснюється з медичних пунктів (медичних рот) до ВМГ, ВППГ, а після надання відповідної медичної допомоги та лікування – у госпіталі ПерГБ або ж (залежно від оперативної обстановки) – у заклади охорони здоров'я МО України та ТерГБ.

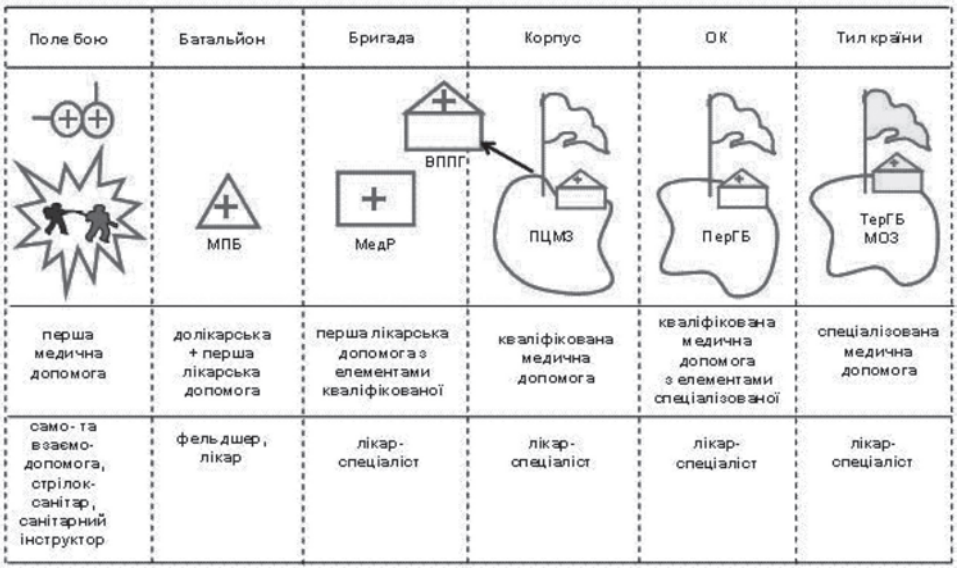


Рис. 2. Схема лікувально-евакуаційних заходів у ЗС України (кінець 90-х років)

Ця система ЛЕЗ мала забезпечувати своєчасне, послідовне, спадкоємне та якісне надання медичної допомоги та лікування поранених (хворих) в усіх варіантах застосування ЗС України. Її ефективність у мирний час була підтверджена реальними результатами роботи, а численні навчання різного рівня, що проводилися у ЗС України за участю медичної служби, давали можливість стверджувати про її доцільність та ефективність в особливий період.

Виконання наступних програм реформування та розвитку ЗС України призвело до подальшого скорочення чисельності військ, а відповідно – і чисельності медичної служби, кількості медичних підрозділів і військово-медичних закладів, а заходи реформування, що проводилися керівництвом ЗС України, практично були зведені до неконтрольованого скорочення військово-медичної служби.

Так, починаючи з 2006 року було скорочено та розформовано більшість КЕіВМ, а в трьох, що залишилися, підготовка студентів з питань організації медичного забезпечення військ стала необов'язковою, та ще й платною і в позанавчальний час. У 2007 році ліквідовано Відділення підготовки помічників лікарів Вінницького медичного коледжу, згодом розформовано навчальну медичну роту, що здійснювала підготовку санітарних інструкторів для військ і, як апогей безглуздя, у 2006 році взагалі не проводився набір слухачів до УВМА, а в 2007 році були спроби її ліквідувати [14].

Незважаючи на існування в складі МО України органу управління медичним забезпеченням ЗС України – Військово-медичного департаменту, у 2011 році було створено Центральне військово-медичне управління Збройних Сил України (ЦВМУ) з підпорядкуванням Генеральному штабу Збройних Сил України. У результаті на стратегічному рівні з'явилося два органи управління єдиним процесом медичного забезпечення військ, що призвело до порушення цілісності системи управління медичним забезпеченням.

Одними з перших кроків новоствореного ЦВМУ стало проведення заходів з ліквідації ПЦМЗ і ПерГБ, були також спроби ліквідувати ВМКЦ. Водночас втрачена організаційна структура медичних пунктів і медичних рот і питання організації медичного забезпечення безпосередньо у військах залишилися поза увагою ЦВМУ.

Через відсутність необхідної системи підготовки кадрів для укомплектування всіх рівнів медичного забезпечення виник значний некомплект медичного персоналу, насамперед у медичних підрозділах військових частин і з'єднань, де майже третина посад військових лікарів були вакантними.

Крім того, було зупинено опрацювання механізму залучення закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) ТерГБ МОЗ України до лікування поранених (хворих) військовослужбовців і всебічної підготовки їх до застосування в особливий період. За таких умов система ЛЕЗ була позбавлена основних сил і виявилася неспроможною для надання медичної допомоги пораненим на полі бою та, за винятком 5 ВМГ, не мала засобів для надання кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги в районах, наближених до районів бойових дій, а враховуючи незавершеність формування та підготовки до застосування ТерГБ і відсутність сучасних засобів медичної евакуації медична служба практично втратила можливість здійснення медичного забезпечення військ в особливий період, крім обмеженого короткочасного військового конфлікту (рис. 3).

З такою структурою медичної служби, комплектом сил і засобів та системою ЛЕЗ, практично без додаткових заходів і часу на підготовку ЗС України були залучені до участі в операції об'єднаних сил (ООС) на Сході України, керівництво якою проводив Антитерористичний центр Служби безпеки України.

Крім ЗС України, в операції об'єднаних сил беруть участь військові частини, з'єднання і підрозділи інших військових формувань, які за мирного часу мають різне призначення і виконують

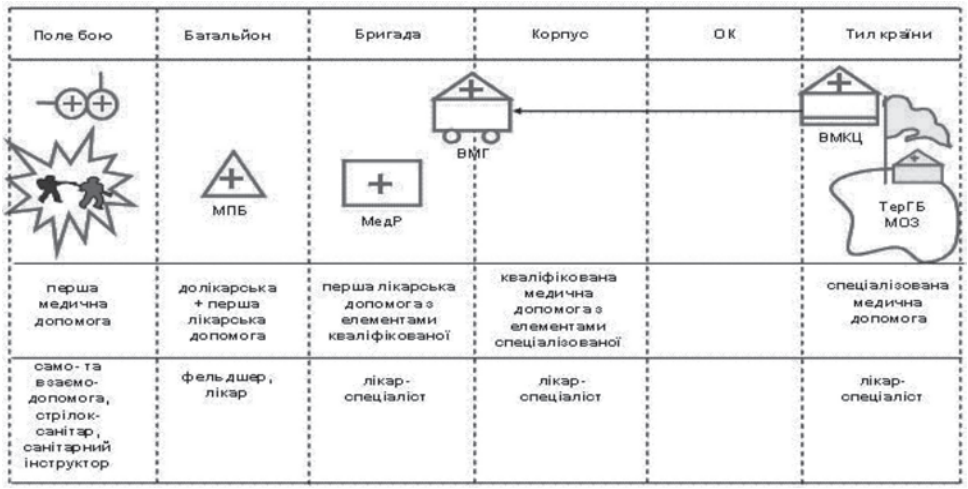


Рис. 3. Схема лікувально-евакуаційних заходів у ЗС України (2013 рік)

абсолютно різні функції та завдання. У своєму складі вони мають власні медичні служби, що створені та призначені для медичного забезпечення тільки власних структур переважно в умовах мирного часу.

Зважаючи на зазначене, терміново були проведені заходи щодо створення системи медичного забезпечення ООС, основу якої склали: Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» (НВКМЦ «ГВКГ»), визначені ВМКЦ регіонів та окремі військові госпіталі (ВГ).

З метою компенсації організаційної та функціональної неспроможності медичних підрозділів військових частин і з'єднань було сформовано 31 мобільну лікарсько-сестринську бригаду для надання медичної допомоги безпосередньо у військових підрозділах, у подальшому були розгорнуті 2, потім 3, а з часом 4 військові мобільні госпіталі.

Для підсилення медичної служби військових частин і з'єднань та з метою надання медичної допомоги з елементами кваліфікованої частина мобільних лікарсько-сестринських бригад була направлена безпосередньо у війська та передана в оперативне підпорядкування керівникам (командирам) секторів, оперативних мобільних угруповань і тактичних груп.

З метою нарощування потужності системи медичного забезпечення три 100-ліжкові ВГ (Дніпропетровськ, Чернігів, Миколаїв) переформовано у 200-ліжкові, один 50-ліжковий ВГ (Черкаське) та дві поліклініки з денним стаціонаром (Запоріжжя, Староконстянтинів) переформовані в 100-ліжкові ВГ, у деяких ВМКЦ створені нові або ж підсилено наявні реабілітаційні відділення, збільшено штатну ліжкову місткість клінік і відділень психіатрії, в деяких ВГ до штатів введено психіатричні кабінети з лікарями психіатром й психологом.

Підсилення транспортними засобами для медичної евакуації (санітарні автомобілі та реанімобілі) на перших порах проводилося шляхом внутрішнього перерозподілу за рахунок ВМКЦ та ВГ, розташованих поза межами ООС, а в подальшому – за рахунок відмобілізування 2-х автосанітарних рот, допомоги волонтерів, громадських організацій і громад окремих населених пунктів.

Усі військово-медичні підрозділи та заклади отримали необхідну кількість медикаментів і перев'язувальних засобів. Виконано велику роботу щодо забезпечення особового складу військових частин і з'єднань індивідуальними засобами медичного захисту.

На цей час медичні пункти та медичні роти військових частин з'єднань розгорнуто до повного штату, доукомплектовано особовим складом, забезпечено необхідним медичним майном, але реального їх застосування в системі ЛЕЗ ООС досі немає.

Зважаючи на тривалість ООС, велику кількість санітарних втрат, стало очевидним, що наявним комплектом сил і засобів медичних служб ЗС України та інших військових формувань навіть за умов їх підсилення, доукомплектування та використання мобілізаційних ресурсів, активного маневру силами і засобами неможливо повністю покрити потреби військ у медичному забезпеченні. Водночас МОЗ України не змогло реалізувати попередні теоретичні напрацювання щодо розгортання ТерГБ, що призвело до незапланованого, проте доволі організованого, залучення до системи ЛЕЗ у зоні бойових дій 17 центральних районних лікарень, Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечнікова та клінічних закладів Національної академії медичних наук України.

За складних умов було налагоджено таку систему надання медичної допомоги та лікування поранених:

– перша медична допомога на блокпостах, взводних і ротних опорних пунктах, позиціях батарей надавалася пораненим у порядку само– та взаємодопомоги, а також штатними і позаштатними санітарами та санітарними інструкторами рот (батарей);

– долікарська та перша лікарська допомога надавалася в базових таборах особовим складом штатних медичних підрозділів дивізіонів, батальйонів, батальйонних тактичних груп, бригад, а також приданими мобільними лікарсько-сестринськими бригадами;

– надання кваліфікованої з елементами спеціалізованої медичної допомоги організовано в розгорнутих ВМГ, Дніпропетровському ВГ та ВМКЦ Північного регіону, а також 17 центральних районних лікарнях у зоні бойових дій та в Дніпропетровській обласній клінічній лікарні імені І. І. Мечнікова.

Після надання необхідної медичної допомоги та стабілізації стану поранених їх евакуйовували до НВМКЦ «ГВКГ», інших ВМКЦ регіонів та вищезазначених цивільних закладів охорони здоров'я (рис. 4).

Вивіз поранених безпосередньо з осередків санітарних втрат (поля бою, **опорних пунктів, блокпостів)** у зоні ООС здійснювався з урахуванням умов бойової та медичної обстановки переважно транспортом загальновійськового призначення, у тому числі броньованим, а подальша їх евакуація до медичних підрозділів, військових і цивільних закладів охорони здоров'я проводилася штатним санітарним транспортом медичної служби військової ланки, окремих автомобільних санітарних рот, транспортно-бойовими вертольотами і літаками, а також цивільними каретами швидкої медичної допомоги і навіть волонтерами.

Існуюча система медичного забезпечення спроможна до своєчасного надання медичної допомоги пораненим та їх евакуації для подальшого лікування. Водночас в окремі періоди ООС санітарні втрати сягали 100 і більше осіб на добу, і за таких умов наявних сил і засобів для своєчасного надання встановлених видів медичної допомоги та вчасної евакуації поранених не вистачало. Це, в свою чергу, призводило до порушення термінів надання медичної допомоги та зростання кількості ускладнень.

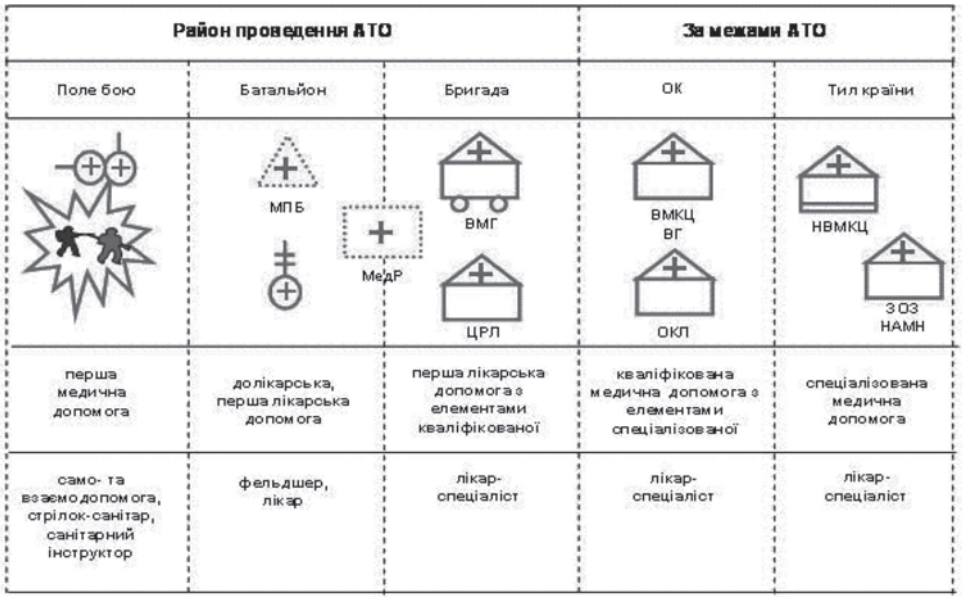


Рис. 4. Схема лікувально-евакуаційних заходів під час ООС

Таким чином, досвід медичного забезпечення ООС показав, що існуюча система медичного забезпечення військ, зокрема система ЛЕЗ, не відповідає потребам ЗС України в можливих варіантах їх застосування з огляду на воєнні загрози державі. За таких умов зволікання з реформуванням системи медичного забезпечення військ є неприпустимим.

Аналіз історичного розвитку системи ЛЕЗ у загальній системі медичного забезпечення військ, досвід медичного забезпечення ООС, перспективи і можливий характер застосування ЗС України, завдання керівництва держави щодо досягнення ЗС України стандартів і спроможностей військ НАТО до 2021 року [15] також свідчать про необхідність термінового реформування системи медичного забезпечення військ і створення сучасної системи ЛЕЗ.

На думку авторів, формування сучасної системи ЛЕЗ передбачає:

по-перше – запровадження структури медичних підрозділів військових частин і з'єднань та мобільних військово-медичних закладів відповідно до завдань, що перед ними ставляться, укомплектування їх підготовленим медичним персоналом, забезпечення сучасним медичним обладнанням і санітарно-технічним оснащенням та передбачення можливості підсилення за рахунок закладів охорони здоров'я МО України;

по-друге – удосконалення підходів і принципів залучення цивільних закладів охорони здоров'я для надання медичної допомоги, лікування та реабілітації поранених (хворих) військовослужбовців, а також завчасна підготовка їх до виконання завдань за призначенням в особливий період;

по-третє – чітке визначення видів медичної допомоги, що надаватимуться на відповідних ЕМЕ (рівнях медичного забезпечення);

по-четверте – створення сучасної системи управління медичним забезпеченням ЗС України; а також досягнення часових показників надання медичної допомоги пораненим за принципом 10 – 1 – 2, що означає: надання першої медичної допомоги протягом 10 хвилин після поранення; проведення реанімаційних заходів та надання необхідної допомоги лікарем загальної практики протягом першої години, а також надання невідкладної хірургічної допомоги протягом однієї, але не пізніше двох годин кожному пораненому.

За таких умов першочерговими заходами на шляху вдосконалення системи медичного забезпечення ЗС України мають стати:

– визначення ролі, завдань, місця, структури та оснащення медичних пунктів батальйонів (полків) і медичних рот бригад;

– удосконалення структури та оснащення ВМГ;

– формування штатних груп медичного підсилення;

– удосконалення механізму залучення до системи ЛЕЗ цивільних закладів охорони здоров'я;

– забезпечення військ сучасними броньованими засобами вивезення поранених з поля бою, медичної та аеромедичної евакуації;

– створення сучасної системи інформаційної підтримки та управління медичним забезпеченням ЗС України з єдиним органом управління на стратегічному рівні.

Незважаючи на те, що майже сім років тривають бойові дії на Сході України, практично щодня гинуть та отримують поранення наші військовослужбовці, зазначені проблеми та ймовірні шляхи їх вирішення перебувають у стані обговорення

і не мають необхідної підтримки в керівництва ЗС України і держави. Заходами хвиль мобілізацій вдалося поповнити некомплект медичних служб військових частин і з'єднань, проте опрацьовані штати медичних рот не запроваджені.

Висновок.

1. Історія розвитку системи ЛЕЗ свідчить про її залежність та похідність від структури і порядку застосування військ, а також стану матеріально-технічного забезпечення.

2. Існуюча система медичного забезпечення ЗС України, насамперед структура медичної служби, її оснащеність та укомплектованість, система ЛЕЗ потребують розвитку та вдосконалення у відповідності до розвитку ЗС України.

3. Сучасна система ЛЕЗ має забезпечувати своєчасне, послідовне, спадкоємне та якісне надання медичної допомоги і лікування поранених (хворих) військовослужбовців у всіх варіантах застосування ЗС України.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Мультановский М. П. История медицины / М. П. Мультановский. – Мед– Гиз, 1961. – 348 с.
2. Про визначення лікувальних установ системи Міністерства охорони здоров'я України, які братимуть участь у наданні медичної допомоги в особливий період : постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.1998 № 1894-65. – 17 с.
3. Про створення Української військово-медичної академії : постанова Кабінету Міністрів України від 16.10.1995 № 820.
4. Про створення Української військово-медичної академії : наказ Міністерства оборони України та Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.1995 № 331/236.
5. Про запровадження підготовки магістрів медицини (фармації) в Українській військово-медичній академії : наказ Міністра оборони України від 10.06.1997 № 203.
6. Про створення кафедр екстремальної та військової медицини : наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства оборони України від 15.12.1995 № 233/332.
7. Про введення в дію Положення, Учбової програми, Типового штатного розкладу кафедр екстремальної і військової медицини та організацію їх роботи : наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства оборони України від 18.07.1996 № 215/202.
8. Про створення кафедр екстремальної та військової медицини : наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства оборони України від 15.12.1995 № 233/332.
9. Про введення в дію Положення, Учбової програми, Типового штатного розкладу кафедр екстремальної і військової медицини та організацію їх роботи : наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства оборони України від 18.07.1996 № 215/202.
10. Про створення в Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця факультету підготовки лікарів для Збройних Сил України: наказ Міністра охорони здоров'я України від 24.04.1997 № 132.
11. Положення про організацію та здійснення медичного забезпечення Збройних Сил України за територіальним принципом : наказ Міністра оборони України від 10.05.07 № 235.
12. Про затвердження Положення про Військово-медичні клінічні центри Збройних Сил України : наказ Міністра оборони України від 20.02.2008 № 59.
13. Про затвердження Положення про мобільний госпіталь (багатопрофільний, на 100 ліжок) : наказ Міністра оборони України від 20.02.2008 № 57.
14. Про реорганізацію Української військово-медичної академії : постанова Кабінету Міністрів України від 08.11.2007 № 1303.
15. Про рішення РНБО України від 2 вересня 2015 року «Про нову редакцію Воєнної доктрини України» : Указ Президента України від 24.09.2015 № 555.

Козопас В. С.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького

ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА

Анотація: Проведено літературний огляд основних етапів розвитку діагностики хронічної рецидивуючої нестабільності плечового суглоба. Метою даного огляду є визначення основних тенденцій в діагностиці і лікуванні хронічної рецидивуючої нестабільності плечового суглоба та виділення проблемних питань, які потребують вирішення шляхом подальшого наукового пошуку.

Аннотация: Проведен литературный обзор основных этапов развития диагностики хронической рецидивирующей нестабильности плечевого сустава. Целью данного обзора является определение основных тенденций в диагностике и лечении хронической рецидивирующей нестабильности плечевого сустава и выделение проблемных вопросов, требующих решения путем дальнейшего научного поиска.

Summary: A literary scientific review of the main stages of development of diagnostics of chronic recurrent instability of the shoulder joint was carried out. The purpose of this review is to identify the main trends in the diagnosis and treatment of chronic recurrent shoulder instability and to highlight problematic issues that need to be solved by further scientific research.

Серед усіх вивихів великих кісток опорно-рухового апарату, вивихи плеча займають перше місце та складають по частоті 50 – 60% та 3% від загального числа травм [18]. Первинний травматичний вивих плеча ускладняється звичним вивихом в 16,3 – 60% випадків [46]. А у молодих і фізично активних пацієнтів та спортсменів відсоток випадків розвитку звичного вивиху плеча може доходити до 95% [21]. Настільки високий відсоток пошкоджень плечового суглоба обумовлений його анатомічними особливостями та високими функціональними вимогами. Особливістю даного суглоба є те, що його стабільність в більшій мірі забезпечується за рахунок м'якотканих компонентів, а не кісткових. Саме в силу анатомо-фізіологічних особливостей цього суглоба, його пошкодження відрізняються значною важкістю та різного роду ускладненнями, що призводять до більш тривалого періоду непрацездатності, а в 4% випадків – до інвалідності [30]. Тяжкість травматичних вивихів плеча додатково ускладняється відривом хрящової губи від суглобової западини лопатки та плечесуглобових зв'язок від кісткових структур, що спостерігається майже у 90,0% випадків [19]. Значну роль в етіології звичного вивиху плеча відводять пошкодженням зв'язкового апарату плечового суглоба та порушенням м'язової рівноваги між внутрішніми та зовнішніми ротаторами плеча, суттєвим дефектам хрящової губи, переломам лопатки та головки плечової кістки, збільшенню суглобового об'єму капсули суглоба, різним варіантам будови плечового суглоба та дисплазії суглоба [7]. При цьому варто враховувати й чималу роль ятрогенних факторів розвитку: недостатня анестезія при усуненні первинного травматичного вивиху, неправильний вибір способу усунення вивиху, недостатні терміни іммобілізації, відсутність необхідного фізіотерапевтичного лікування та необґрунтовано раннє функціональне навантаження. В останні роки відзначається неухильне зростання частоти виникнення звичного вивиху плеча серед населення похилого віку. Це пояснюється в першу чергу остеопорозом, зниженням репаративної здатності організму, структурними змінами судин та нервів та зниження тонусу та сили м'язів плечового суглоба [15].

Клінічний діагноз звичного вивиху плеча встановлюється на підставі анамнезу, даних об'єктивного, клінічного та інструментального досліджень. Виходячи з анамнезу пацієнтів, що пред'являють скарги на неодноразові вивихи плеча, найчастіше вдається встановити, що захворювання почалося через невеликий часовий проміжок після первинного травматичного вивиху. Цей проміжок від первинного травматичного до звичного вивиху плеча за даними літератури буває різним та зазвичай встановлює від 3-6 місяців до 1-2 років [10]. Скарги, що пред'являються пацієнтами зі звичними вивихами плеча досить одноманітні. Крім скарг на безпосередньо вивихи плеча, які повторюються без будь-якого насильства або травми, пацієнти також звертають увагу на біль у плечовому суглобі при пасивних та активних рухах, хрускіт у суглобі, зниження сили м'язів верхнього плечового поясу та верхніх кінцівок, скутість рухів. Внаслідок ослаблення сили м'язів верхнього плечового поясу через обмеження функції, ще більше зростає нестабільність плечового суглоба та кількість звичних вивихів. Під час збору анамнезу у таких пацієнтів з'ясовується, що причина вивиху впродовж розвитку захворювання стає все більш незначною, а травмуюча сила з кожним разом все більше зменшується. Причиною рецидиву вивиху завжди стає травма, а в інших, зі значним терміном давності захворювання, рецидиви вивиху плеча виникають без травми та великих зусиль. Це відбувається при нерізких рухах, наприклад: підтягуванні, спробі дістати який-небудь предмет, надяганні одягу, самообслуговуванні, іноді уві сні вивих настає

в положенні відведення та зовнішньої ротації [16]. При клінічному огляді таких пацієнтів в більшості випадків виявляється гіпотрофія м'язів плеча, плечового поясу та надпліччя. Ступінь вираженості гіпотрофії цих м'язів у пацієнтів буває різною – від згладженості контурів плечового суглоба до значної гіпотрофії двоголового, дельтоподібного, трапецієподібного, надостьового, а іноді й підостьового м'язів. При пальпації важливо оцінювати кілька факторів: біль, набряк або деформацію, локальну зміну температури тіла в порівнянні з контрлатеральною стороною, функцію м'язів [40]. Основними анатомічними орієнтирами для пальпації є: грудино-ключичне зчленування, акроміально-ключичне зчленування, ключиця, акроміальний відросток лопатки, великий горбик, дзьобоподібний відросток та міжгорбкова борозна [12]. Існує цілий ряд клінічних ознак, за якими можна запідозрити у пацієнта звичний вивих плеча. Найбільш частим симптомом є симптом Джоуба, який перевіряється, коли пацієнт стоїть з плечима відведеними на 90˚, зігнутими вперед на 30˚ та ротованими всередину та не може протидіяти спробі опустити плече, яку проводить дослідник [42]. Діагностична точність цього тесту становить 57-75% по даним іноземних авторів [44]. Наступним за частотою появи знаходиться симптом Леклерка. При спробі відвести плече пацієнт включає м'язи плечового поясу, піднімаючи надпліччя вгору. Даний симптом свідчить про обмеження активного відведення плеча. Симптом зустрічається у 52-75% пацієнтів з пошкодженням ротаторної манжети [37]. Частою ознакою звичного вивиху також є симптом Вайнштейна В.Г., який при клінічному огляді робить акцент на обмеження відведення та зовнішньої ротації плеча. Симптом Вайнштейна зустрічається в 67,6% випадків. Симптом Дроботуна В.Я. – асиметричне розташування лопаток (на стороні пошкодженого суглоба лопатка опущена, збільшено відстань від хребетного краю лопатки до лінії остистих відростків хребців). Симптом Штутіна І – симптом відносного подовження кінцівки та симптом Штутіна ІІ – знижений опір приведення (плече на боці вивиху не може довго протистояти спробам пацієнта привести його до тулуба). Крім того, клінічно відзначається також зниження сили, витривалості, роботи та сили м'язів на боці пошкодженого суглоба. Перераховані вище клінічні симптоми характеризуються значною непостійністю та можуть зустрічатися й при інших захворюваннях, що говорить про їх досить нерівноцінне діагностичне значення. Крім того, дані симптоми враховують зміни тільки в м'яких тканинах плечового суглоба. Клінічна картина звичного вивиху плеча в проміжках між рецидивами практично позбавлена будь-яких спеціальних симптомів або проявів, за винятком типового анамнезу. Якщо ж говорити про об'єктивні, виявлені при огляді ознаки, то тут можуть спостерігатися м'язова атрофія, головним чином відвідної групи (дельтоподібний та надостьовий м'язи). Крім атрофії відвідних груп у більшості пацієнтів спостерігається гіпертрофія трапецієподібного м'яза на боці пошкодженого суглоба. В окремих випадках надпліччя на боці вивиху буває вище, ніж на протилежному [5]. У 10-30% пацієнтів зі звичним вивихом плеча ніяких змін при огляді пошкодженої кінцівки не відзначається. Прозоровський В.Ф. та Гнедушкін Ю.М. [17] вважають, що об'єктивних клінічних даних при звичних вивихах плеча абсолютно недостатньо, а ті клінічні ознаки, які описані в зарубіжній та вітчизняній літературі, малодостовірні, непостійні та недостатньо переконливі. При цьому автори вважають особливо цінними дослідження рухливості плеча під час загального знеболювання. Причому досліджується не тільки пошкоджений суглоб, але й рухи на здоровому боці. Тільки в цих умовах можна клінічно точно виявити не тільки напрямки, а й ступінь нестабільності, що дуже важливо знати під час операції. Клінічні симптоми та ознаки звичного вивиху плеча, описані вище, не є абсолютно патогномонічними при нестабільності плечового суглоба, та можуть зустрічатися при інших захворюваннях та пошкодженнях. Однак найчастіше діагноз звичного вивиху плеча ставиться на підставі даних анамнезу та рентгенограми, на якій буває видно зміщення головки плеча. Рентгенограми виконуються при звичайних та спеціальних укладаннях, і це в більшості випадків є досить об'єктивним джерелом інформації. Інструментальні методи обстеження пацієнтів зі звичним вивихом плеча становлять значний список, починаючи від простої рентгенографії та закінчуючи малоінвазивною атроскопічною діагностикою.

Рентгенологічне дослідження. Відповідно до сучасної літератури, діагностичне значення рентгенологічного дослідження при звичному вивиху плеча вельми неоднозначне. Ряд авторів [22] визнають цей метод обстеження лише як рутинне та протокольне дослідження, в ході якого можуть бути виявлені лише прості зміни в співвідношенні кісток, що утворюють плечовий суглоб. Поза всякими сумнівами є той факт, що в патоморфологічній картині звичного вивиху плеча можуть бути присутніми й деструктивні зміни кісткових елементів суглоба, що виникають в момент прямої травми головки плеча о суглобову западину лопатки при вивиху [53]. Тяжкість таких пошкоджень тільки зростає при повторних вивихах, які часом доходять до сотень епізодів [24]. Багато авторів відзначають в 90,5-96,8% випадків певні патогномонічні рентгенологічні ознаки звичного вивиху плеча. Основними з них є: – різні деформації головки плечової кістки зустрічаються в 76,7% випадків; – у 64,6% пацієнтів відзначається згладженість суглобової западини лопатки; – таке явище, як деформуючий артроз плечового суглоба присутній у 50,8% пацієнтів; – місцевий остеопороз головки та великого горбика плечової кістки виникає в 41,4% випадків; – «сокироподібна» форма головки плеча відзначається у 36,1% пацієнтів, і т.д. [22]. На противагу цій думці згідно Григор'євої О.В., Sailer J. з співавт. та ін. жодна рентгенологічна ознака, виявлена при звичному вивиху, не може характеризуватися як

патогномонічна. Ці ознаки можна позначити лише як вторинні [28]. При рентгенологічному обстеженні плечового суглоба будь-яких характерних ознак для звичного вивиху плеча немає, але може бути виявлений компресійний перелом задньозовнішньої частини головки плечової кістки. Інформацію ж про стан м'якотканого компонента плечового суглоба (капсульно-зв'язковий апарат та хрящова губа лопатки) отримували завдяки комбінованої пневмоартрографії з використанням подвійного контрасту [55]. Вперше контрастне рентгенологічне дослідження плечового суглоба запропонував Oberholzer C.C. [6]. Даний метод діагностики дозволяв виявляти такі патологічні зміни в м'яких тканинах плечового суглоба, як розтягування капсули суглоба, розрив або пошкодження передньої стінки капсули, деформація або повний відрив суглобової губи. Деякі автори стверджують, що достовірність контрастною артрографії при пошкодженні хрящової губи суглобової западини лопатки досягає 95% [8]. Однак переважна більшість давали досить суперечливу оцінку отриманим результатам дослідження, та в першу чергу при виборі методу оперативного втручання керувалися кількістю рецидивів [29]. Вейсман Ю.О. та Матісон Ю.О. [6] при дослідженнях за допомогою контрастної пневмоартрографії спостерігали накопичення контрастної речовини в області пошкодження хрящової губи лопатки та збільшення порожнини суглоба. Дані ознаки вважають типовими для звичного вивиху плеча, оскільки вони спостерігаються у 80% обстежених пацієнтів. Крім того визначено два типи контрастування сухожильного піхви довгої головки двоголового м'яза плеча. При відсутності перерозтягнення сухожилля його піхву визначалося в міжгорбковій борозні на протязі до 2,0 см та шириною від 0,6 до 1,0 см, і це вважалося варіантом норми. Там же, де мало місце перерозтягнення сухожильної піхви, воно визначалося протягом більш 2,0 см та товщиною не менше 1,0 см. Крім цього в частині випадків контрастними речовинами заповнювався субакроміальний простір, чого в нормі не відбувається. Автори розцінювали це як ознака пошкодження коротких ротаторів плеча. Рентгенограми роблять з обох сторін в абсолютно ідентичних положеннях кінцівки в плечових суглобах. При такому дослідженні можна визначити локальний остеопороз, який може бути істинним та уявним. На думку Краснова А.Ф. та Ахмедзянова Р.Б. [14] істинний остеопороз обумовлений розладами мікроциркуляції в зоні прикріплення м'язів, ротуючих плече назовні, і зустрічається при даному захворюванні. В інших випадках локальне розрідження кістки в проекції великого горбка автори назвали уявним остеопорозом, тому що він є наслідком дефекту кістки на задньозовнішній поверхні головки плеча та визначається на рентгенограмі в аксіальній проекції.

Комп'ютерна томографія (КТ) – є золотим стандартом для діагностики кісткової патології [36]. Багато авторів вважають за доцільне застосування тривимірної КТ з інтерактивним видаленням головки плечової кістки [33]. Використання даної технології дозволяє добре візуалізувати суглобовий відросток лопатки та найбільш точно оцінити ступінь дефіциту його кісткової маси [35]. Дефіцит більш 30% є протипоказанням для м'якотканої реконструкції [23]. КТ має високу чутливість (93%) та специфічність (78%) у виявленні пошкоджень кісткових структур суглобового відростка лопатки та діагностики вивихів плечового суглоба, заснованої на змінах кортикального шару суглобового відростка лопатки та його ерозивних пошкодженнях [26].

Ультразвукове дослідження (УЗД). У 2010 р., Ottenheijm R.P. з співавт. провели один з перших глибоких аналізів отриманої за допомогою УЗД інформації [49]. Згідно їхньої думки, УЗД досить точно діагностує лише вторинні дегенеративно-запальні зміни навколосуглобових тканин у астенічних пацієнтів. На противагу цьому глибокі внутрішньосуглобові структури у нормо– та гіперстенічних пацієнтів як і раніше залишалися недоступними для систематизованої візуалізації та аналізу[47]. Не сприяло вирішенню проблеми навіть поява високочутливих УЗдатчиків. Це вже було відображено в роботах Daenen B.C. з співавт. [31] та Simão M.N. з співавт. [52]. Вони вважали за потрібне провести контрольоване порівняльне дослідження різних УЗД-апаратів. Незважаючи на вищесказане, основні сонографічні ознаки при звичному вивиху плеча деталізовані та постулюються багатьма авторами [53] з урахуванням негативного впливу перехресного цитування. З невеликими поправками на частоту прояву тих чи інших ультрасонографічних змін можна говорити про стійке виявлення дифузного стоншування сухожиль, зменшення товщини ротаторної манжети, зникнення опуклого краю ротаторної манжети, утворення грижі субакроміальносубдельтоподібної сумки, посилення ехогенності хрящової поверхні. Багато авторів відзначають велике діагностичне значення УЗД, особливо при діагностиці ушкоджень м'яких тканин [51]. Так Helweg G. et al, [38] в своїх дослідженнях прийшли до висновку, що достовірність цього дослідження при даній патології – 90%. Добре виконане сонографічне дослідження в більшості випадків усуває потребу в артроскопії та ядерному магнітному резонансі. Wittner B., Holz U., [58] при сонографії плечового суглоба виявили Bankart-пошкодження в 97,7%. Великий фахівець в області сонографії Декан В.С. [11] в своєму дисертаційному дослідженні констатував чутливість методу як 84%. Farin P.U. et al, [34] та Lick-Schiffer W. [43] вказують, що при пошкодженнях Hill-Sachs цінність комп'ютерної томографії та сонографії майже однакова та наочно демонструють 100%-ву чутливість сонограми при нестабільності плеча. А Голяховський В.Ю. зумів виявити ряд ознак, характерних для пацієнтів зі звичним вивихом плеча та розсортувати їх по групах. Сонографічними ознаками, що виявляються у хворих зі звичним вивихом плеча, є: 1) дифузне стоншення сухожиль, зменшення товщини ротаторної манжети, зникнення опуклого краю

ротаторної манжети, утворення грижі субакроміально-субдельтоподібної сумки, посилення ехогенності хрящової поверхні; 2) деформація контуру кортикального шару головки плечової кістки, ділянки вдавлення на верхньолатеральній частині головки; 3) ознаки трикутника з нерівним контуром в області передньонижнього краю хрящової губи, помірно гіперехогенних, з дрібними гіпоехогенними включеннями. Слід, правда, зазначити, що існує також велика кількість публікацій, в яких думка перерахованих вище авторів не поділяється. Автори цих публікацій всерйоз сумніваються в цінності сонографічної діагностики та «відкидають» УЗД на показник чутливості 38-67% [31], що не може задовольнити практичного хірурга і до останнього часу змушує використовувати сонографію лише як додатковий метод дослідження.

Магнітно-резонансна томографія. На даний час золотим стандартом для визначення пошкодження м'яких тканин є МРТ [25]. Вона отримала широке поширення, і багато зарубіжних та вітчизняних авторів показали її ефективність при діагностиці м'якотканих структур плечового суглоба [9]. Крім того, на сучасних томографах, з потужністю вище 1,5 Тесла, можливо визначення розміру кісткових дефектів головки плечової кістки та суглобового відростка лопатки, в тому числі з можливістю побудови тривимірного зображення [50]. У пацієнтів з вивихом плечової кістки крім пошкодження суглобової губи лопатки можуть мати місце комплексні пошкодження м'яких тканин, що оточують плечовий суглоб, в тому числі капсульно-зв'язкового апарату, м'язів ротаторної манжети, а також пошкодження хряща [2]. МРТ чутлива та специфічна щодо пошкоджень ротаторної манжети та визначення причин нестабільності [3]. За даними різних авторів чутливість МРТ у виявленні пошкоджень суглобової поверхні лопатки становить 78% – 93% [4]. МРТ підрозділяється на методики прямої та непрямої артрографії [27]. Пряма МР-артрографія підрозділяється в свою чергу на 2 етапи. На першому етапі прямій МР-артрографії проводиться введення в суглоб парамагнітної контрастної речовини, тоді як на другому етапі проводять власне МР-сканування [32]. Розчин парамагнітної контрастної речовини необхідно розвести в 250 разів до концентрації 2 ммоль, щоб його можна було використовувати при магнітному полі напруженістю 1,5 Тесла [20]. Обсягу в 12-14 мл парамагнітного розчину цілком достатньо для заповнення плечового суглоба. Метод прямої МР-артрографії дозволяє більш ретельно вивчити внутрішньосуглобові структури, такі як: хрящова губа западини лопатки, капсула суглоба, суглобоплечові зв'язки, вільні внутрішньосуглобові тіла [54]. Введення контрасту в порожнину суглоба підвищує чутливість та специфічність до 91% та 93% відповідно [50]. При проведенні МРТ з внутрішньосуглобовим контрастуванням, в положенні відведення та зовнішньої ротації для створення натягу капсули та передньої плече-лопаткової зв'язки, чутливість МРТ у виявленні пошкоджень фіброзної губи та парціальних розривів м'язів ротаторної манжети збільшилася до 95% [56]. МРТ з контрастуванням не менше інформативна при візуалізації капсули суглоба, для виявлення її розтягнення при звичному вивиху та різноспрямованій нестабільності [39]. При цьому слід пам'ятати, що пряма МР-артрографія є інвазивною процедурою. Необхідність введення контрастної речовини в порожнину суглоба вимагає від лікаря-рентгенолога навички пункції суглоба, наявність стерильних умов для цього, а також наявність умов для проведення екстрених заходів при виникненні побічних та небажаних ефектів. Це є цілком вагомим недоліком даної методики, який перешкоджає її повсюдному використанню. Другою методикою МР-артрографії є непряма МР-артрографія. Вона базується на внутрішньовенному введенні парамагнітної контрастної речовини з її подальшим проникненням в порожнину суглоба [20; 48]. При цьому контрастним стає не тільки порожнина суглоба, але й інші синовіальні структури, такі як синовіальні сумки, сухожилля, а також судини. Це майже завжди вимагає високої кваліфікації лікаря при оцінці отриманих результатів. При тому, що метод непрямої МР-артрографії позбавлений деяких недоліків властивих прямій МР-артрографії, все ж він не такий поширений як МРТ без контрастування. В умовах контрастування із застосуванням магнітно-резонансного томографа, виявляються такі ознаки [1]: 1) розширення суглобової щілини; 2) часткова невідповідність суглобових поверхонь, викликана дислокацією головки плеча всередину пахвової западини до 0,5-1,0 см; 3) утворення глибокого пахвового завороту капсули плечового суглоба. Дані критерії автори використовують і в якості контролю результатів лікування.

Ядерна магнітно-резонансна томографія. Основним конкурентом КТ та МРТ по точності та детальності візуалізації внутрішніх тканин людини все більше стає ядерна магнітно-резонансна томографія (ЯМРТ). При аналізі доступної літератури можна виділити більше 12 ЯМРТ-ознак, які часто супроводжують звичний вивих плеча. Основними з них є: 1) пошкодження (розрив) капсули суглоба; 2) різні варіанти пошкоджень комплексу «суглобова губа – суглобоплечові зв'язки»; 3) дилатація пахвової синовіальної кишені; 4) асиметричне розширення суглобової щілини; 5) пошкодження кісткового краю гленоїда з формуванням дефекту; 6) ознаки дегенерації або ушкоджень сухожиллів м'язів ротаторної манжети плеча. Проте, можливості МРТ-візуалізації обмежені [41] на площинних зрізах. На тлі цього недоліку серйозну конкуренцію може скласти мультиспіральна КТ – МСКТ, яка має можливості тривимірної (3D) візуалізації та моделювання анатомічних структур [45].

Артроскопічна діагностика. Серед інвазивних методів дослідження плечового суглоба одне з провідних місць сьогодні займає артроскопічна діагностика. Це дослідження забезпечує більш повне уявлення про плечовий суглоб, та з його допомогою можна здійснювати цілеспрямовані оперативні

втручання в разі потреби [13]. При артроскопії плечового суглоба можна виявити дегенеративні зміни пошкодженої ротаторної манжети, губи лопатки, а також різні морфологічні зміни, пов'язані з нестабільністю у плечовому суглобі [57]. Діагностична артроскопія має 100% чутливість та специфічність.

На сьогоднішній день робіт з даної тематики, що стосуються проблеми звичного вивиху плеча та нестабільності у плечовому суглобі, залишилися одиниці. У зв'язку з цим в даний час в світі проходить процес систематизації накопичених даних в єдину концепцію діагностики пошкоджень плечового суглоба.

Висновки.

1. Діагностику пошкоджень у постраждалих з рецидивуючою нестабільністю плечового суглоба необхідно проводити в повному обсязі з урахуванням клініко-нозологічних ознак травми та застосовувати об'єктивні методи дослідження відповідно до протокольних схем.

2. Запорукою успіху лікування хворих з хронічної рецидивуючою нестабільністю плечового суглоба є ретельне передопераційне планування що передбачає визначення статусу м'язів плеча, надпліччя визначення кісткових дефектів, ступінь деформацій.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Архипов С. В. Артроскопическая субакромиальная декомпрессия как метод лечения импиджмент-синдрома плечевого сустава у спортсменов // Тезисы докладов конференции "Современные проблемы спортивной травматологии и ортопедии". М., 1997. С. 12.
2. 2.Архипов С. В. Посттравматическая нестабильность, заболевание ротаторной манжеты плечевого сустава у спортсменов и лиц физического труда (Патогенез, современные методы диагностики и лечения). Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01. 15. М., 1998. 48 с.
3. Али Бен Салем Шаях. МР-диагностика повреждений вращательной манжеты плечевого сустава // научно-практическая конференция. Современные тенденции комплексной диагностики и лечения заболеваний скелетно-мышечной системы. Сб. статей. М., 2004. С. 22–26.
4. Ахмедзянов Ф. М. Лучевая диагностика скелетно-мышечной системы: возможности и перспективы // V научно-практическая конференция. Современные тенденции комплексной диагностики и лечения заболеваний скелетно-мышечной системы. Сб. докл.. М., 2004. С. 3–6.
5. Вайнштейн В.Г. Привычный вывих в плечевом суставе // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 1980. Т. 125, №11. С. 88–93.
6. Вейсман Ю. А., Матисон Ю. А. Рентгенологическая картина мягких тканей плечевого сустава в норме и при привычном вывихе плеча // Ортопед., травматол. 1978. № 1. С. 30–34.
7. Возгорьков П. В. Клинико – экспериментальное обоснование нового способа теномиопластики при привычном вывихе плеча : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.21. Самара, 1995. 22 с.
8. Гаджиев М. М. Изменения периартикулярных тканей при привычном вывихе плеча // Механические повреждения мягких тканей. Труды. Горький, 1976. № 76. С. 112–114.
9. Гончаров Е. Н. Магнитно–резонансная томография в диагностике повреждений мягкотканных структур плечевого сустава // Фундаментальные исследования. 2012. № 7 (часть 1). С. 76–79.
10. Гуров Ю. П. Оперативное лечение привычного вывиха плеча методом создания плечелопаточной связки из лопаточной мышцы // Ортопед., травматол. 1972. №2. С. 68–69.
11. Декан В. С. Возможности ультразвукового исследования в комплексной лучевой диагностике повреждений мягкотканных структур плечевого сустава : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21. М., 2005. 25 с.
12. Дьячкова Г. В. Комплексная лучевая диагностика состояния мягких тканей конечностей при ортопедической патологии и травме // V научно-практическая конференция. Современные тенденции комплексной диагностики и лечения заболеваний скелетно-мышечной системы. Сб. статей. М. 2004. С. 53–58.
13. Кмит А. И., Макаревич Е. Р. Тонизация вращательной манжеты плеча как метод оперативного лечения привычного вывиха плеча // Развитие травматологии и ортопедии в республике Беларусь на современном этапе : материалы VIII съезда травматологов–ортопедов Респ. Беларусь. Минск, 2008. С. 95–98.
14. Краснов А. Ф., Ахмедзянов Р. Б. Вывихи плеча. М.: Медицина, 1982. 160 с.
15. Лазко Ф. Л. Лечение больных с травматической и дегенеративно– дистрофической патологией коленного и плечевого суставов с использованием гольмиевого лазера при артроскопии: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.21. М., 2004. 35 с.
16. Пивень Ю. Н. Исследование функциональных особенностей кровоснабжения вращательной манжеты плеча методом ультразвуковой допплерометрии // Ортопед., травматол. 2003. № 1. С. 120–124.
17. Прозоровский В.Ф., Гнедушкин Ю.Н. Заболевания и повреждения плечевого сустава // Лекции по актуальным вопросам ортопедии и травматологии. Харьков, 1997. 68 с.
18. Родичкин В. А. Задний вывих плеча как ортопедическая проблема // Лечение травм верхней конечности и их последствий : материалы науч.– практ. конф. – Киев, 2007. С. 71–72.
19. Тихилов Р. М. Выбор вида артроскопической стабилизации при посттравматической передней нестабильности плечевого сустава // X юбилейный конгресс российского артроскопического общества. Сборник научных статей и тезисов. СПб., 2013. С. 41–49.
20. Труфанов Г. Е. Непрямая магнитно–резонансная артрография в диагностике хронической рецидивирующей нестабильности плечевого сустава. Т. 9: Рентгенология и радиология. 2008. С. 1–13.
21. Шаповалов В. М. Артроскопия в обосновании стабилизирующих операций при передних вывихах плеча (клинико–эксперимент. исслед.) // Травматол. и ортопед. России. 2002. №1. С. 16–18.
22. Acid S., Le Corroller T., Aswad R. Preoperative imaging of anterior shoulder instability : diagnostic effective– ness of MDCT arthrography and comparison with MR arthrography and arthroscopy // AJR Am. J. Roentgenol. 2012. Vol. 198, № 3. P. 661–667.
23. Anderson K., Warren R. F., Altchek D. W., Craig E. V., O'Brien S. J., Risk factors for early failure after thermal capsulorraphy // Am. J. Sports Med. 2002. № 30. P. 103–107

24. Auffarth A., Matis N., Koller H. An alternative technique for the exact sizing of glenoid bone defects // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36, № 5. P. 574– 576.
25. Bajracharya A. R., Anjum M. P. Treatment of recurrent anterior dislocations of shoulder by Lateijet–Bristow operation : an experience // J. Nepal. Med. Assoc. 2007. Vol. 46, № 168. P. 189–193.
26. Baudi P., Righi P., Bolognesi D., Rivetta S. et al. How to identify and calculate glenoid bone deficit // Cir. Org. Mov. 2005. № 90. P. 145–152.
27. Bergin D. Indirect magnetic resonance arthrography // Skeletan Radiol. – 2003. Vol. 32, № 10 P. 551–558.
28. Bois A. J., Fening S. D., Polster J. Quantifying glenoid bone loss in anterior shoulder instability: reliability and accuracy of 2–dimensional and 3–dimensional 187 computed tomography measurement techniques // Am J Sports Med. 2012. P. 2569–2577.
29. Brunner U. H. Arthropathy of instability. Causes, treatment options and re– sults // Orthopade. 2009. Vol. 38, № 1. P. 83–92.
30. Connolly S. Irreducible Anterior Dislocation of the Shoulder Due to Soft Tissue Interposition of Subscapularis Tendon // J. Skeletal Radiology. 2008. Vol. 37, № 1. P. 63–65.
31. Daenen B., Houben G., Bauduin E. Ultrasound of the shoulder // JBR– BTR. 2007. Vol. 90, № 5. P. 325–337.
32. Elentuck D., Palmer W. Direct magnetic resonance arthrography // European Radiol. 2004. Vol. 14, № 11 P. 1956–1967.
33. Emami M. J., Solooki S., Meshksari Z., Vosoughi A. R. The effect of open Bristow-Latarjet procedure for anterior shoulder instability : a 10-year study // Musculoskelet Surg. 2011. № 95. P. 231-235.
34. Farin P. U., Kaukanen E., Jaroma H. Hill–Sachs lesion : sonographic detection // Skeletal Radiology. 1996. Vol. 25, № 6. P. 559–562.
35. Grondin P., Leith J. Case series : combined large Hill-Sachs and bony Bankart lesions treated by Latarjet and partial humeral head resurfacing: a report of 2 cases // Can. J. Surg. 2009. № 52. P. 249-254.
36. Guanche C. A., Jones D. C. Clinical testing for tears of the glenoid labrum // Arthroscopy. 2003. № 19. P. 517–523.
37. Hegedus E. J., Goode A. P., Cook C. E., Michener L., Myer C. A., Myer D. M., Wright A. A. Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests // British Journal of Sports Medicine. 2012. № 46(14). P. 964–978.
38. Helweg G., Moriggl B., Sperner G. Sonographie der Schulter // Radiologe. – 1996. Vol. 36, № 12. P. 971–980.
39. Hintermann B., Gachter A. Arthroscopic findings after shoulder dislocation // Am. J. Sports Med. 1995. № 23. P. 545–551.
40. Itoi H., Takayama A., Shirai Y. Radiographic evaluation of the Hill-Sachs lesion in patients with recurrent anterior shoulder instability // J. Shoulder Elbow Surg. 2000. № 9. P. 495–497
41. Jana M., Gamanagatti S. Magnetic resonance imaging in glenohumeral instability // World J. Radiol. 2011. Vol. 28, № 3 (9). P. 224–232.
42. Jobe F.W., Kvitne R.S., Giangarra C.E. Shoulder pain in the overhand or throwing athlete: the relationship of anterior instability and rotator cuff impingement // Orthop Rev. 1989. № 18(9). P. 963–975.
43. Lick-Schiffer W. Die sonographische Untersuchung des Schultergelenkes // Wiener Medizinische Wochenschrift. 1996. Vol. 146, № 6–7. P. 121–123.
44. Longo U. G., Berton A., Ahrens P. M., Maffulli N., Denaro V. Clinical Tests for the Diagnosis of Rotator Cuff Disease // Sports Medicine and Arthroscopy Review. 2011. № 19(3). P. 266–278.
45. Magarelli N., Milano G., Baudi P. Comparison between 2D and 3D computed tomography evaluation of glenoid bone defect in unilateral anterior glenohumeral instability // Radiol. Med. 2012. Vol. 117, № 1. P. 102–111.
46. Marinelli M., de Palma L. The external rotation method for reduction of acute anterior shoulder dislocations // J. Orthop. Traumatol. 2009. Vol. 10, № l. P. 17–20.
47. Middleton W. D., Payne W. T., Teefy S. A. Sonography and MRI of the Shoulder : Comparison of Patient Satisfaction // Am. J. Roentgenology. 2004. № 183. P. 1449–1452.
48. Morrison W. B. Indirect MR arthrography : concepts and controversies // Semin. Musculoskelet. Radiol. 2005. Vol. 9. P. 125–134.
49. Ottenheijm R. P., Jansen M. J., Staal J. B. Accuracy of diagnostic ultrasound in patients with suspected subacromial disorders : a systematic review and meta– analysis // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2010. Vol. 91, № 10. P. 1616–1625.
50. Park Y. H., Lee J. Y., Moon S. H., Mo J. H. MR arthrography of the labral capsular ligamentous complex in the shoulder. Imaging variations and pitfalls // Am. J. Roentgenol. 2000. № 175. P. 667 – 672.
51. Robinson C. M., Dobson R. J. Anterior instability of the shoulder after trauma // J. Bone Joint Surg. Br. 2004. № 86. P. 469–479.
52. Simão M. N., Nogueira-Barbosa M. H., Muglia V. F. Anterior shoulder instability : correlation between magnetic resonance arthrography,ultrasound arthrography and intraoperative findings // Ultrasound Med. Biol. 2012. Vol. 38, № 4. P. 551–560.

53. Sommaire C., Penz C., Clavert P. Recurrence after arthroscopic Bankart repair: Is quantitative radiological analysis of bone loss of any predictive value? // Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2012. Vol. 98, № 5. P. 514–519.
54. Van der Woude. MR arthrography in glenohumeral instability // JBR–BTR. 2007. № 5. P. 377–383.
55. Wang Y., Dong S., Li Wang Z. Y. Clinical study on double contrast CT diagnosis of traumatic ante– rior shoulder instability // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2005. Vol. 19, № 7. P. 551–553.
56. Warner J. J. P., Miller M. D., Marks P. Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part II : Experimental observations // Arthroscopy. 1995. № 11. P. 14–20.
57. Warme W. J., Arciero R.A., Taylor D.C. Anterior shoulder instability in sport: current management recommendations // Sports Med. 1999. Vol. 28, № 3. P. 20.
58. Wittner B., Holz U. Die sonographische Darstellung des ventrokaudalen Labrums bei der ventralen Instabilitat der Schulter // Unfallchirurg. 1996. Vol. 99. – № 1. P. 38–42.

Кокоруз М. В.
науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

Худзій С. С.
молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

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

Новак В. Л.
доктор медичних наук, професор,
директор
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
Національної академії медичних наук України»

ВАГІТНІСТЬ ТА БАТЬКІВСТВО ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Анотація: У статті висвітлено основні проблеми терапії хронічної мієлоїдної лейкемії інгібіторами тирозинкінази у пацієнтів під час вагітності. Проаналізовано літературні дані щодо ризиків розвитку аномалій плода при застосуванні інгібіторів тирозинкінази та небезпечності рецидиву для матері при відміні препарату. Описано основні принципи планування вагітності та стратегії ведення вагітних з цією патологією.

Аннотация: В данной статье освещены основные проблемы терапии хронической миелоидной лейкемии ингибиторами тирозинкиназы у пациентов во время беременности. Проанализированы литературные данные о рисках развития аномалий плода при использовании ингибиторов тирозинкиназы и опасности рецидива при отмене препарата для матери. Приведены основные принципы планирования беременности и стратегии ведения беременных с этой патологией.

Summary: This article highlights the main problems of treatment of chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors in pregnant patients. The literature data on the risks of fetal abnormalities with the use of tyrosine kinase inhibitors and the risk of recurrence caused by discontinuation of drug for the mother is analyzed. The basic principles of pregnancy planning for this disease and strategies for managing pregnant patients are presented.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – це мієлопроліферативне захворювання, що виникає в пулі найбільш ранніх поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин, і характеризується аномальною хромосомною реципрокною транслокацією між 9 та 22 хромосомами t (9; 22)(q34; q11), з утворенням так званої Філадельфійської хромосоми (Ph^+-хромосоми) та химерного гена BCR-ABL1. ХМЛ діагностується в будь-якому віці, у тому числі, і в дітей, чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки. У Західних країнах медіана віку щойно виявлених хворих на ХМЛ становить 56 – 57 років. Пацієнти віком понад 70 років складають більше 20 %, а діти та підлітки – менше 5 % від діагностованих [1, 2, 3, 4, 5]. Частка ХМЛ серед дорослого населення складає близько 15 % від усіх лейкемій, і, згідно з базою хворих EUTOS, близько 37 % з них це пацієнти репродуктивного віку (39 – 54 % жінки) [6, 7]. З появою в клінічній практиці специфічних препаратів цілеспрямованої дії – інгібіторів BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК), тривалість життя первинно діагностованого Ph^+-пацієнта в хронічній фазі (ХФ) стала співрозмірною з загальною тривалістю життя населення у Західних країнах, про що свідчать багаточисельні дослідження [1, 2, 4, 5, 6]. Сучасна терапія ІТК суттєво продовжила тривалість та покращила якість життя пацієнтів, дала можливість попередити розвиток фази акселерації (ФА) та бластного кризу (БК), тому на сьогоднішній день основним завданням клініцистів та пацієнтів стає осягнення стабільної і тривалої глибокої молекулярної відповіді (ГМВ, «deep molecular response», $МВ^{4-}$ $МВ^5$) та відміна медикаментозної терапії ІТК («treatment-free remission» – TFR).

Європейським агентством з лікарських засобів («European Medicines Agency», EMA) та Управлінням з продовольства і медикаментів США («Food and Drug Administration», FDA) першою лінією терапії (1ЛТ) визнано ІТК: ІТК 1-го покоління – іматиніб; ІТК 2-го покоління – дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, радотиніб; ІТК 3-го покоління (для лікування хворих з мутацією T315I) – понатиніб.

На фоні нових досягнень в терапії ХМЛ особливо актуальними і важливими питаннями для

пацієнтів репродуктивного віку є планування вагітності, уникнення ризиків для здоров'я матері і плода, безпечне виношування і народження здорових дітей.

Так як усі ІТК виявляють тератогенний вплив на плід, то доцільність їх застосування чи відміни в період вагітності має бути оцінена з точки зору безпеки для здоров'я матері та плода в кожному окремому випадку. Пацієнти репродуктивного віку повинні бути ознайомлені з впливом ІТК на вагітність та потомство, а ведення вагітності має проходити у тісній співпраці акушерів-гінекологів, гематологів та майбутніх батьків.

Терапія ІТК тимчасово впливає на чоловічі гормони, але не викликає шкідливих наслідків для фертильності чоловіків. У чоловіків, які приймали іматиніб, бозутиніб, дазатиніб або нілотиніб ризик вроджених відхилень потомства був схожий з ризиком відхилень у загальній популяції. Дані щодо застосування понатинібу та асцитинібу поодинокі та ще не достатньо вивчені. Отже, для чоловіків які планують батьківство, терапія іматинібом чи ІТК 2-го покоління не є протипоказанням, і не потребує коригування дози чи відміни препарату. Проте, враховуючи недостатній обсяг статистичної вибірки даних, чоловікам рекомендують провести кріоконсервацію сперми до початку лікування ІТК [1, 2, 6, 8].

Терапія ІТК у жінок під час вагітності асоційована з високим ризиком самовільних викиднів та аномаліями плода. Особливо небезпечний прийом ІТК під час першого триместру вагітності, в період основного органогенезу плода (6–12 тиждень вагітності). У випадку незапланованої вагітності ІТК повинні бути негайно відмінені відразу ж після підтвердження вагітності, та з метою виявлення можливих патологій плода слід провести внутрішньоутробну ультразвукову діагностику [1, 6, 8].

З літературних джерел відомо про низку вроджених аномалій розвитку плода у вагітних жінок при терапії ІТК. Іматиніб провокує аномалії розвитку скелету, внутрішніх органів, гіпоспадію. Зі 180 вагітних жінок, що приймали іматиніб у 50 % вагітність протікала нормально, у 10 % випадків розвинулися аномалії плоду (застосування іматинібу у І триместрі), 18 вагітностей закінчилися спонтанним абортом. Частина жінок з даної когорти пацієнтів отримувала терапію іншими потенційно тератогенними препаратами (гідроксисечовиною і варфарином), а тому не можна відкидати багатофакторний механізм розвитку аномалій плода [9].

У дослідженні щодо впливу дазатинібу на зачаття та вагітність взяли участь 46 жінок, з них – 15 (33%) народили здорових немовлят [10]. Вибіркові і спонтанні аборти були зареєстровані у 18 жінок (39%) та 8 жінок (17%) відповідно; у 5 осіб (11%) – аномальна вагітність. Аномалії розвитку плода були зареєстровані у 7 випадках (аномалії розвитку нирок, центральної нервової системи, водянка плода). Але у 30 (91%) з 33 жінок, які завагітніли від чоловіків, що приймали дазатиніб, народилися здорові немовлята. Даних стосовно впливу бозутинібу і понатинібу на плід під час вагітності недостатньо, проте, враховуючи високу здатність цих препаратів проникати через плаценту, їх застосування у період вагітності слід вважати небезпечним. Тератогенність нілотинібу в доклінічних випробуваннях не доведена, але в експериментах на тваринах спостерігалася фетотоксичність, низька маса плода, самовільні викидні. Повідомлялися дані про випадки доброякісної вади серця плода та вродженої пупкової кили при терапії вагітних нілотинібом [6; 11].

Встановлено, що всі ІТК обмежено проникають через плацентаний бар'єр, але ступінь проникнення через плаценту у препаратів різниться. Найнижчим (0,05–0,22) є співвідношення між концентраціями іматинібу в плазмі плода та плазмі матері; для нілотинібу – 0,5–0,58, для дазатинібу – 0,75 [11]. У зв'язку з низькою проникністю іматинібу через плацентарний бар'єр його можна застосовувати при необхідності та під суворим контролем лікарів у ІІ та ІІІ триместрах вагітності. Дазатиніб під час вагітності заборонений.

Очевидно, що, у зв'язку з високим ризиком спонтанних абортів та внутрішньоутробних аномалій плода, запліднення під час активної терапії ІТК є категорично не рекомендованим. Жінка повинна припинити прийом ІТК задовго до природного зачаття (так званий «wash out» період), і, звичайно, під час вагітності [6]. Єдиний оптимальний період відміни препарату перед зачаттям ще не встановлений, тому майбутні батьки повинні бути ознайомленими з усіма ризиками розвитку аномалій плода при використанні ІТК, а також перевагами відміни препарату та можливим рецидивом у жінки. На даний час рекомендації стосовно періоду відміни ІТК у жінок дещо різняться. Деякі дослідники вважають недоцільним призупиняти терапію ІТК у жінок до моменту зачаття, а лише рекомендують ранню відміну препарату після підтвердження вагітності [11]. Також жінкам доцільно звернутися в центри екстракорпорального запліднення, і зберегти ооцити/ембріони для подальшої імплантації чи участі у програмі сурогатного материнства.

На сьогоднішній день єдиного підходу до терапії ХМЛ під час вагітності та контролю за перебігом захворювання у випадку його прогресування без терапії ІТК немає. Переривання вагітності рекомендоване у випадку ФА ХМЛ. У випадку категоричної відмови жінки від штучного аборту проводиться терапія (незалежно від терміну вагітності) з метою збереження життя пацієнтки. Діагностований на ранніх термінах вагітності БК є показанням для проведення штучного аборту, а на пізніх термінах – до передчасного родорозрішення і негайного відновлення терапії ІТК. Якщо ж вагітність наступила у ХФ ХМЛ, то слід провести ультразвукову діагностику плода та ретельний моніторинг стану матері і відмінити ІТК. За результатами досліджень потрібно оцінити терміни вагітності, потенційні ризики для здоров'я жінки, небезпеку розвитку аномалій плода та доцільність його збереження. Відразу після пологів, у випадку відсутності великої молекулярної відповіді (ВМВ,

BCR-ABL1$^{IS} \leq$ 0,1 %) максимально швидко відновити терапію ІТК, а у разі прогресування захворювання – відновити лікування іматинібом після 15-го тижня. Відновлення терапії у вагітної з лейкопенією слід відтермінувати до родорозрішення. У випадку лейкоцитозу (більше 100*10^9/л) рекомендовано проведення лейкофорезу. Використання гідроксисечовини не рекомендовано через тератогенний ефект, особливо, у І триместрі. Але є дослідження, які доводять доцільність та ефективність використання короткочасних курсів гідроксисечовини при купіруванні гіпертромбоцитозу і гіперлейкозу [12]. Вагітним жінкам з тромбоцитозом доцільно застосовувати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти та низькомолекулярного гепарину. Використання інтерферону альфа (ІФН-α) є безпечним протягом всієї вагітності і може запобігти втраті МВ у вагітної після відміни ІТК. Але ефективність ІФН-α є обмеженою у випадку відсутності ГМВ, або ж хоча ВМВ. Рекомендовано проводити щомісячний моніторинг кількості транскрипту гена BCR-ABL1 методом кількісної полімеразно-ланцюгової реакції в реальному часі (РК-ПЛР). У разі втрати ВМВ (МВ^3) вагітні жінки можуть спостерігатися під наглядом акушерів та гематологів до родорозрішення без клінічної необхідності відновлення лікування. При зростанні BCR-ABL1^{IS} > 1 % рекомендовано відновити терапію ІТК. Жінки, які втратили ВМВ і планують в майбутньому вагітність повинні розглянути можливість заміни препарату на більш дієвий ІТК [1, 2, 6, 8, 11, 12].

Планування вагітності при ХМЛ є найбільш безпечним та сприятливим при досягненні пацієнткою стабільної ГМВ (МВ^4 та вище, BCR-ABL1^{IS} $\leq$ 0,01 %) щонайменше протягом 12 місяців до відміни препарату та відсутності в анамнезі резистентності до ІТК [8].

Протікання вагітності у жінок без осягнення ГМВ (часто асоційована з старшим віком чи соціальним становищем) відбувається проблематичніше. Описано декілька невеликих досліджень, пов'язаних з припиненням терапії ІТК у зв'язку з вагітністю без осягнення ГМВ. В одному з досліджень, з 10-ти жінок, що припинили прийом ІТК через вагітність в середньому через 8 місяців від початку терапії, п'ятеро з дев'яти втратили повну гематологічну відповідь (ПГВ) після відміни ІТК. Проте, через 18 місяців після відновлення лікування усі дев'ятеро знову осягнули ПГВ, і тільки троє осягнули повну цитогенетичну відповідь (ПЦВ), проте, жодна з пацієнток не відновила ВМВ. В іншому дослідженні описано 7 випадків рецидиву захворювання через відміну іматинібу у зв'язку з вагітністю. На момент вагітності ГМВ не досягнуто (троє жінок у ВМВ). При відновленні терапії ІТК, три пацієнтки, що мали ВМВ до початку експеременту – повторно відновили її, а інші четверо – так і не осягнули ВМВ [6].

При відсутності протипоказань і доношеній вагітності рекомендовані природні пологи, ХМЛ не є показанням до оперативного втручання. Тільки у випадку акушерських чи інших ускладнень рекомендовано кесарів розтин. У випадку прогресування ХМЛ слід розглянути можливість достроковго родорозрішення та відновити терапію ІТК протягом тижня від пологів.

Доведено, що ІТК проникають у грудне молоко. Тому у випадку необхідності відновлення терапії ІТК після пологів, грудне вигодовування дитини не рекомендовано. Можливо відтермінувати терапію ІТК протягом 2–5 днів, щоб дати дитині можливість отримати молозиво. Грудне вигодовування без терапії ІТК може бути безпечним лише у випадку породіль з тривалою ГМВ. Регулярний молекулярний моніторинг методом РК-ПЛР є обов'язковим для жінок у період грудного вигодовування при TFR [6].

Отже, пацієнтам з ХМЛ репродуктивного віку повинна бути надана максимально повна інформація про вплив ІТК на вагітність та потомство до початку застосування цих препаратів. Пацієнтам варто знати про можливі аномалії плода при застосуванні ІТК та небезпеку рецидиву для матері при відміні препарату. Пацієнткам слід рекомендувати планування вагітності після осягнення ГМВ. А у випадках незапланованої вагітності на фоні прийому ІТК рекомендована відміна препарату та ультразвукове обстеження плода, а доцільність збереження вагітності має бути оцінена з точки зору безпеки для здоров'я матері та плода в кожному окремому випадку. Тільки тісна співпраця майбутніх батьків з акушерами-гінекологами та висококваліфікованими гематологами забезпечить народження здорового потомства та збереже здоров'я матері.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Hochh aus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 34, 966–984 (2020). https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2
2. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. J Clin Med. 2020;9(11):3671. Published 2020 Nov 16. doi:10.3390/jcm9113671
3. Глузман Д.Ф. Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень / Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Коваль С.В. та інші. // Здоров'я України. – 2016. – С. 52–55. www.health-ua.com
4. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):102-109. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.102. PMID: 29222243; PMCID: PMC6142562.
5. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first– and second-generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2019 Mar;94(3):346-357. doi: 10.1002/ajh.25342. Epub 2018 Nov 25. PMID: 30394563; PMCID: PMC6587857
6. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, DeAngelo DJ, Gotlib J, Hobbs G, Maness L, Mead M, Metheny L, Mohan S, Moore JO, Naqvi K, Oehler V, Pallera AM, Patnaik M, Pratz K, Pusic I, Rose MG, Smith BD, Snyder DS, Sweet KL, Talpaz M, Thompson J, Yang DT, Gregory KM, Sundar H. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct 1;18(10):1385-1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047. PMID: 33022644.

7. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS populationbased registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia 2015;29:1336–1343.
8. Smith, G., Apperley, J., Milojkovic, D. *et al* A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. Br. J. Haematol., (2020) 191: 171-193. https://doi.org/10.1111/bjh.16971
9. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood 2008;111:5505–5508
10. Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol 2015;90:1111–1115.
11. Челышева Екатерина Юрьевна, Туркина А.Г., Полушкина Е.С., Виноградова М.А., & Шмаков Р.Г. (2019). Тактика ведения больных хроническим миелолейкозом во время беременности (анализ данных литературы и практические рекомендации). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 12 (2), 202-210.
12. Baykal C, Zengin N, Coşkun F, Güler N, Ayhan A. Use of hydroxyurea and alpha-interferon in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(1):89-90. PMID: 10726630.

Корінець Я. М.
кандидат медичних наук,
молодший науковий співробітник
ДУ «Інститут спадкової патології
Національної академії медичних наук України»

Прокопчук Н. М.
лікар-генетик медико-генетичного центру
ДУ «Інститут спадкової патології
Національної академії медичних наук України»

Шаргородська Є. Б.
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник
ДУ «Інститут спадкової патології
Національної академії медичних наук України»

Школьник О. С.
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник
ДУ «Інститут спадкової патології
Національної академії медичних наук України»

ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ВРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ, ЩО ДІАГНОСТУЄТЬСЯ НЕІНВАЗІЙНИМИ ТА ІНВАЗІЙНИМИ МЕТОДАМИ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Анотація: У роботі показано, що частота діагностики вроджених вад розвитку (ВВР) плоду серед 1597 вагітних жінок при неінвазійній пренатальній діагностиці (ПД) складала 4,2%. До 22 тижнів УЗД проведено у 676 (42,6%) вагітних жінок, а 911 (57,4%) – після 22 тижнів. В структурі ВВР на І місці були ВВР серцево-судинної системи (37,3%), на ІІ – ВВР кісткової системи (14,9 %), на ІІІ – ВВР обличчя (10,4%). Інвазійна ПД проведена 56 (83,6%) жінкам з 67 жінок групи ризику, хромосомна патологія виявлена у 15 (22,4%) жінок. Результати проведеної роботи будуть сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плода в сім'ях групи ризику та вдосконаленню медико-генетичної допомоги населенню.

Аннотация: В работе показано, что частота диагностики врожденных пороков развития (ВПР) плода среди 1597 беременных женщин при неинвазивной пренатальной диагностике (ПД) составляла 4,2%. До 22 недель УЗИ проведено у 676 (42,6%) беременных женщин, а у 911 (57,4%) – после 22 недель. В структуре ВПР на І месте были ВПР сердечно-сосудистой системы (37,3%), на ІІ – ВПР костной системы (14,9%), на ІІІ – ВПР лица (10,4%). Инвазивная ПД проведена у 56 (83,6%) женщин из 67 женщин группы риска, хромосомная патология выявлена у 15 (22,4%) женщин. Результаты проведенной работы будут способствовать улучшению эффективности пренатальной оценки состояния плода в семьях группы риска и совершенствованию медико-генетической помощи населению.

Summary: The article shows the frequency of congenital birth defects (CBD) of the fetus among 1597 pregnant women detected by non-invasive prenatal diagnostics (PD) was 4.2%. Up to 22 weeks of ultrasound was performed in 676 (42.6%) pregnant women, and 911 (57.4%) – after 22 weeks. In the structure of CBD on I place were CBD of cardiovascular system (37,3%), on II – CBD of the skeletal system (14,9%), on III – craniofacial abnormalities (10,4%). Invasive PD was performed on 56 (83.6%) women out of 67 women at risk, chromosomal pathology was detected in 15 (22.4%) women. The results of this work will help to improve the effectiveness of prenatal assessment of the fetus in families at risk and improve medical and genetic care.

Постановка проблеми. В Україні показники перинатальної і дитячої смертності перевищують дані Європейських країн [1]. Серед причин ранньої неонатальної дитячої смертності домінують несумісні з життям вроджені вади розвитку (ВВР) [2].

Потреба ефективної пренатальної діагностики та вивчення чинників виникнення вроджених вад серця обумовлені масштабом їх розповсюдженості та впливом на виживання дітей у постнатальному періоді.

Методи пренатальної діагностики розділяються на непрямі, коли об'єктом дослідження є вагітна жінка, і прямі, коли досліджується сам плід. Слід зазначити, що основне призначення непрямих методів – відбір жінок груп високого ризику для подальшого поглибленого спостереження та медико-генетичного консультування.

Аналіз останніх досліджень. У дослідженнях ряду науковців показана ключова роль пренатального ультразвукового обстеження вагітної жінки у діагностиці ВВР [3, 4]. Ультразвукове дослідження (УЗД) залишається найбільш поширеним видом масового обстеження вагітних [4, 5]. Однак, зростання кількості УЗ-обстежень на сьогодні суттєво

не вплинуло на якість допологової діагностики вродженої патології у зв'язку з тим, що число пренатально виявлених випадків у цілому залишається на відносно низькому рівні [6, 7].

Вченими проведено ряд досліджень, які вивчали ефективність пренатальної діагностики критичних ВВР та помилок при УЗД [7]. Визначальними факторами, що впливають на точність пренатальної діагностики ВВР, є кваліфікація фахівця і якість візуалізації. Дворівнева система пренатальної діагностики дозволяє з високим ступенем достовірності визначити вроджені вади розвитку серця. Разом з тим система працює недостатньо ефективно.

Дослідники у своїх роботах підкреслюють, що рання діагностика ВВР – це значний резерв зниження дитячої захворюваності, інвалідності та смертності [8]. Бирчак І. В. (2015) рекомендує вагітним жінкам, які мають обтяжений акушерський анамнез, проводити в І триместрі вагітності медико-генетичне консультування з каріотипуванням [9].

Основний ефект пренатальної діагностики стосується зниження кількості ВВР (внаслідок переривання вагітностей), особливо важких форм, які можна діагностувати внутрішньоутробно. Кваліфікована неінвазійна та інвазійна пренатальна діагностика з встановленим діагнозом вад серця дозволяє своєчасно організувати професійну допомогу дітям з ВВР, пологи в спеціалізованих центрах, які мають можливості для такої терапії або хірургічного втручання, та сприяти покращенню показників перинатальної захворюваності та смертності [1, с. 10].

Прогноз при ранньому виявленні та можливості радикального лікування відносно сприятливий. При відсутності такої можливості – сумнівний або несприятливий [10]. Отже, ця обставина диктує необхідність якомога раннього пренатального виявлення ВВР, що дозволяє прийняти рішення про доцільність збереження вагітності і, в разі її пролонгування, розробити найбільш адекватну тактику її подальшого ведення.

Пренатальна діагностика серцевих аномалій розвитку надає батькам можливість отримати прогностичну інформацію до народження, дізнатися про варіанти лікування до і після пологів, приймати рішення щодо підходу, який найкраще влаштовує родину [12]. Враховуючи складність питання, автори рекомендують звернутися до фахівця з акушерської та фетальної медицини, кардіолога, генетика та неонатолога [13].

З 1979 року в 22 країнах Європи проводиться моніторинг за частотою народження дітей з вродженими вадами розвитку. Вся ця патологія враховується в єдиному європейському регістрі – EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies – Європейське спостереження за вродженими аномаліями). Для об'єктивізації досліджень в EUROCAT враховуються вади розвитку плоду, які можуть впливати на формування пренатальної та малюкової смертності, а також бути причиною інвалідності людини. Ці вади називаються «модельними» [14].

Лише декілька областей України надають в EUROCAT свої дані про частоту вродженої патології. Тому вивчення епідеміології вроджених вад розвитку, в тому числі і з хромосомними порушеннями; дослідження впливу різних нозологічних форм вродженої патології на перинатальну і дитячу смертність; встановлення нових тератогенних факторів ризику ВВС; розробка сучасних скринінгових програм для пренатальної діагностики і прегравідарного прогнозування для жінок, є актуальним завданням сучасної медицини.

Пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології, комплексне обстеження плода з максимально точним прогнозом для життя і здоров'я є необхідним елементом якісної допомоги при вагітності та пологах. Прогнозування ВВР плода, з урахуванням значущості антенатальних факторів і використання ехографічних методів дасть можливість підвищити ефективність пренатальної діагностики, в результаті чого зменшити кількість пологів з вродженими вадами розвитку плода, що сприятливо позначиться на соціальному і генетичне здоров'я всього суспільства і людства в цілому [15, 16].

На сьогодні питання поширеності вроджених вад розвитку вирішені недостатньо, не існує одностайної думки щодо можливих факторів ризику виникнення ВВР [6]. Хоч більшість вад розвитку відносяться до патології, яку відносно добре діагностують неінвазійними методами пренатальної діагностики (ультразвуковий скринінг), проте, на жаль, часто трапляється пізня маніфестація проявів патології. Це не дає можливості своєчасно запобігти народженню хворої дитини з патологією, що спричиняє стійку інвалідність [17].

Актуальним є не тільки отримання і нагромадження даних про дослідження ВВР, а й удосконалення сучасних методів профілактики та ранньої діагностики вродженої серцевої патології в сім'ях групи ризику [18].

Ситуації, які виникають при діагностуванні порушень формування органів та систем у плода або новонародженого настільки складні, що не мають однозначного вирішення. Загальний та економічний стан розвитку суспільства, соціальна захищеність його членів, а також стан здоров’я, репродукційний вік та рівень культурного розвитку батьків, їх релігійні погляди і багато інших аспектів впливають на тактичні підходи до переривання або пролонгування вагітності та постнатальне лікування вказаної патології [19].

Необхідність своєчасної диференційної діагностики ВВР ще на пренатальному періоді онтогенезу зумовлено високим рівнем синдромальності цієї патології. Існуючі методи пренатальної діагностики дозволяють визначити захворювання плода задовго до народження дитини та, зі згоди батьків, перервати вагітність при ураженому плоді. Отож, методи пренатальної діагностики ВВР та спадкових хворіб плода в значній мірі підвищують ефективність медико-генетичного консультування, яке зводитиметься до попередження вказаної

патології як в окремій сім'ї, так і в популяції в цілому [19, 20, 21].

На фоні зниження народжуваності, профілактика та рання пренатальна діагностика ВВР залишаються важливою проблемою акушерства, перинатології та медичної генетики. Результати проведеного аналізу особливо важливі для глибшого клінічного дослідження і покращення ефективності пренатальної оцінки стану плода у сім'ях групи ризику вродженої та спадкової патології, що дозволить покращити медико-генетичну допомогу населенню, знизити перинатальні втрати.

Мета роботи: Дослідити частоту та структуру вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазійними та інвазійними методами пренатальної діагностики серед жінок Львівської області.

Виклад основного матеріалу дослідження.

Всього за період 2019-2020 рр нами проведено УЗД обстеження 1597 вагітним жінкам, з яких сформована група з 67 жінок з вродженими вадами розвитку плоду (ВВР) плоду, що виявлено пренатально. Ультразвукове дослідження вагітних *жінок* проводилось за допомогою апарату Voluson E8, що працюють в реальному масштабі часу з використанням абдомінального, лінійного та секторального датчика (частота 3.5 Мгц). Експозиція ультразвукового дослідження – 15-30 хвилин. В ході обстеження використовувалось пренатальне соматогенетичне дослідження плоду відповідно підходу до пренатальної оцінки плоду, Застосовувалась стандартна оцінка плоду з отриманням основних біометричних показників і описом змін стану внутрішніх органів. При виявленні ПВР плоду при ультразвуковому дослідженні проводився пренатальний синдромологічний аналіз, тобто виділення з усієї сукупності патологічних ознак такого клінічного симптомокомплексу, який дозволяв діагностувати визначений синдром МПВР (множинні природжені вади розвитку).

Інвазійні (біопсія хоріона – в 1 триместрі вагітності та трансабдомінальний амніоцентез – в 2 триместрі вагітності) втручання проводились за загальноприйнятою методикою. Всі інвазійні втручання проводились під контролем УЗС Voluson E8.

За результатами цитогенетичних та біохімічних досліджень вагітним було доведено каріотип плода, дано роз'яснення та рекомендації щодо подальшого ведення вагітності.

Нами сформована група з 67 жінок з вродженими вадами розвитку (ВВР) та/або хромосомною патологією (ХП) плоду, що виявлено пренатально. Всі вони були відібрані з 1597 жінок, що проходили ультразвукове обстеження плоду при вагітності в I – II – III триместрах. В тому числі УЗД до 22 тижнів проходили 676 (42,6%) вагітних жінок, а 911 (57,4%) – після 22 тижнів. Частота пренатальної діагностики з вродженої та хромосомної патології (ХП) плоду складала 4,2%.

З 67 жінок з вродженою та спадковою патологією плоду 16 (23,9%) були мешканками села, а 51 (76,1%) – міста. ВВР або ХП плода при ультразвуковому обстеженні виявлено у 60 (89,6%) жінок в терміні вагітності до 22 тижнів, а у 7 (10,4%) – після 22 тижнів. вагітності.

Таблиця 1

Структура вроджених вад розвитку, що діагностовано неінвазійними та методами

Структура ВВР	Кількість жінок (п/%)
Множинні природжені вади розвитку	4 (6,0%)
ВВР серцево-судинної системи	25 (37,3%)
ВВР сечовидільної системи	1(1,5%)
ВВР шлунково-кишкового тракту	4 (6,0 %)
ВВР кісткової системи	10 (14,9 %)
ВВР обличчя	7 (10,4%)
Всього	55 (100%)

Таблиця 2

Покази до інвазійної пренатальної діагностики

Покази	Кількість жінок, п/%	
Потовщений комірцевий простір (ПКП)	17	28,8
Гіпоплазія носової кісточки (ГНК)	15	26,7
ПКП + ГНК	13	23,1
Брахеоцефалічна форма голови	1	1,8
Гігрома шиї	2	3,6
Віковий ценз	6	10,6
Хромосомна патологія плоду в анамнезі	3	5,4
Всього	56	100.0

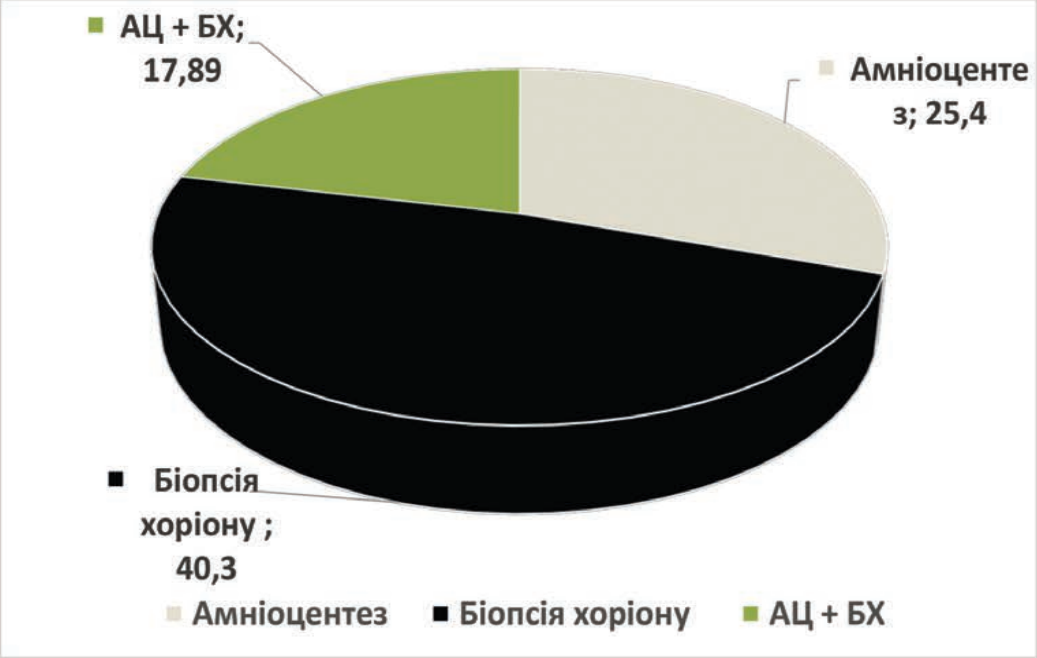


Рис. 1. Методи інвазійної пренатальної діагностики у жінок групи ризику

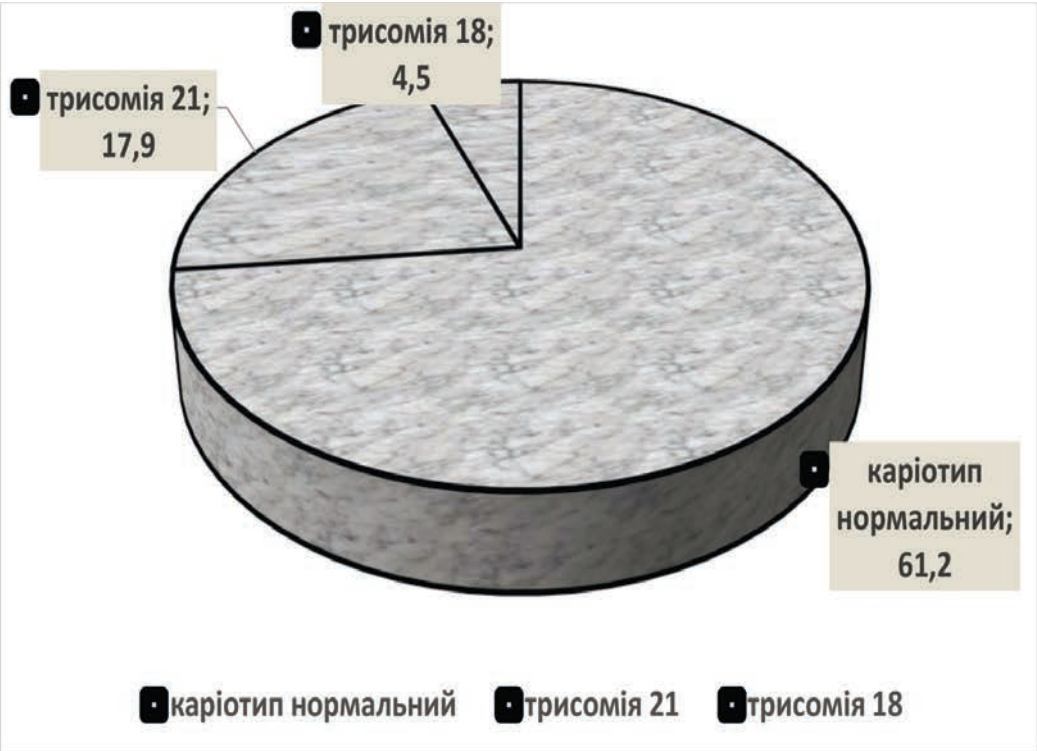


Рис. 2. Результати каріотипу плода (інвазійна пренатальна діагностика)

Вивчення вікової характеристики жінок з ВВР та ХП плоду показало, що у діапазоні 16-20 років було 2(3,0%) жінок, в межах 26-30 років – 17(25,4 %), 31-35 років було найбільше жінок – 30 (44,8%), а 36 років і більше мали 8 (11,9%).

Аналіз даних про порядковий номер вагітності показав, що найбільш часто ВВР та/або ХП діагностували при I (35,8%) та II вагітності (37,3%), та 26,9% жінок були вагітними три та більше рази. Структура ВВР, що були діагностовано при УЗД вагітних жінок, показана в таблиці 1.

Аналіз даних табл.1. показав, що в структурі ВВР, що діагностувались при УЗД вагітних, на I місці були аномалії розвитку серцево-судинної системи (37,3%), на II – ВВР кісткової системи (14,9 %), на III – ВВР обличчя (10,4%).

Виявлення значного відсотка вад розвитку серцево-судинної системи дозволяє у майбутньому своєчасно надати кардіологічну та кардіохірургічну допомогу дитині після народження і уникнути тактичних помилок при веденні пацієнтів у неонатальному періоді. Близько 50% серцевих аномалій припадає на складні вади серця, при яких надання спеціалізованої медичної допомоги необхідно в перші дні, місяці, а часом і в перші години життя дитини [1, 17]. За даними Богута Л.Ю. з співавт., серед дітей, які народжуються з серцевими аномаліями, 14% помирають у перший тиждень життя, 25% – протягом першого місяця, близько 40% – не доживають до 1-го року [22].

Інвазійна пренатальна діагностика була застосована у 56 жінок. Покази для проведення інвазійних методів ПД показано в табл. 2.

Як видно з даних табл.1, показами до проведення інвазійної ПД найбільш часто були зміни ультразвукових маркерів плоду: потовщений комірцевий простір (ПКП) – 17 (28,8%) випадків, гіпоплазія носової кісточки – 15 (26,7%) та поєднання УЗД-маркерів – ПКП + ГНК – 13 (23,1%) випадків.

Всього 56 (83,6%) пацієнткам із 67 жінок групи ризику вродженої та спадкової патології було проведено інвазійні втручання: 17 (25,4%) жінкам – амніоцентез (АЦ), 27 (40,3%) – біопсія хоріона (БХ), а 12 (17,9%) жінкам по 2 методи (АЦ та БХ) (рис. 1). NIPT проведено у 5 (7,5%) пацієнток.

При визначенні результатів інвазійної пренатальної діагностики отримано наступні дані: у 41(61,2%) жінок встановлено нормальний каріотип плода; у 12(17,9%) діагностовано трисомія 21 хромосоми; у 3(4,5%) жінок виявлено трисомія 18 хромосоми (рис. 2). Таким чином, хромосомна патологія виявлена у 15 (22,4%) жінок групи ризику.

Висновки.

1. Встановлено, що неінвазійна – ультразвукова діагностика застосована до 22 тижнів у 676 (42,6%) вагітних жінок, а 911 (57,4%) – після 22 тижнів, частота ВВР та хромосомної патології складала 4,2%. Більша кількість вагітних жінок, що мали плоди з ВВР, була у віковому діапазоні 31-35 років (44,8%). Найбільш часто ВВР діагностували при I (35,8%) та II вагітності (37,3%), а 26,9% жінок були вагітними три та більше рази.

2. В структурі ВВР, що діагностувались при УЗД вагітних, на I місці були аномалії розвитку серцево-судинної системи (37,3%), на II – ВВР кісткової системи (14,9 %), на III – ВВР обличчя (10,4%).

3. Інвазійна ПД проведена 56 (83,6%) жінкам з 67 жінок групи ризику: 17 (25,4%) жінкам – амніоцентез (АЦ), 27 (40,3%) – біопсія хоріона (БХ), а 12 (17,9%) жінкам – по 2 методи (АЦ та БХ). NIPT проведено у 5 (7,5%) пацієнток.

4. Показами до проведення інвазійної ПД найбільш часто були зміни ультразвукових маркерів плоду: потовщений комірцевий простір– 17 (28,8%) випадків, гіпоплазія носової кісточки – 15 (26,7%) та поєднання УЗД-маркерів – 13 (23,1%) випадків.

5. Хромосомна патологія виявлена у 15 (22,4%) жінок групи ризику: у 12(17,9%) діагностовано трисомія 21 хромосоми; у 3(4,5%) жінок виявлено трисомія 18 хромосоми; у 41(61,2%) жінок встановлено нормальний каріотип плода.

В перспективі подальших досліджень планується розробка нових інформативних маркерів ризику вродженої патології плоду для жінок репродуктивного віку. Дані про частоту і структуру вродженої та спадкової патології, що діагностується неінвазійними та інвазійними методами пренатальної діагностики серед жінок Львівської області дозволять сформувати базу даних для наступних досліджень. Результати проведеного дослідження будуть сприяти покращенню ефективності пренатальної оцінки стану плода у сім'ях групи ризику вродженої та спадкової патології, що дозволить вдосконалити медико-генетичну допомогу населенню.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Лазоришинець В.В. Тактико-стратегічні питання української кардіохірургії та інтервенційної кардіології як ефективних інструментів забезпечення сучасного рівня допомоги населенню з серцево-судинними захворюваннями. // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2016. – № 3 (26). – С. 9–10.
2. Вертелецький В. Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль. / Вертелецький В., Євтушок Б., Зимак-Закутня Н. та ін. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. VI, – № 2 (20). – С. 5–14.
3. Веропотвелян М.П. Дослідження ролі генетичних чинників в етіології та патогенезі репродуктивних розладів на різних етапах внутрішньоутробного розвитку / Веропотвелян М.П.: автореф. дис. … д-ра. мед. наук: 03.00.15 /ННЦРМ.К., – 2017. – 50 с.
4. Сафонова И.Н. Определение степени перинатального риска по результатам антенатальных эхографических мониторингов / Сафонова И.Н. // Перинатологія та педіатрія.– 2016. – № 3. – С. 76–84.
5. Divanovic A. Intrauterine fetal demise after prenatal diagnosis of congenital heart disease: assessment of risk / Divanovic A, Bowers K, Michelfelder E. et al. // Prenat Diag. – 2016. – № 36. – P. 142.

6. Sudheer R. Gorla. Emerging trends in the prenatal diagnosis of complex CHD and its influence on infant mortality in this cohort / Sudheer R. Gorla, Abhishek Chakraborty, Ashish Garg, Rubee A. Gugol. // Cardiology in the Young. Get access. – 2019. – V. 29,– № 3. – P. 270–276.
7. Heather Y, James A, Rachel T. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines .First published: 18 July 2018 https://doi.org/10.1111/chd.12648. V.13, I. 5. National Institutes of Health. Grant Number: UL1TR001442. September/October 2018. – P. 748–756.
8. Babak Khoshnood. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study / Babak Khoshnood, Nathalie Lelong, Lucile Houyel et al. // J. Heart. – 2012/11/15.– V. 98.– № 22.– P. 1667–1673.
9. Бирчак І.В. Спосіб пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності. Патент № 96408 України. МПК: A61B 5/00 / Бирчак І.В. Опубліковано: 10.02.2015.
10. Коваленко О.С. Класифікація ризиків перинатального періоду життя новонароджених / Коваленко О.С., Лепьохіна Г.С., Зазархов О.Ю., Злепко С.М. // Environment & Health. – 2016. – № 4.– С. 52–54.
11. Friedman KG. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty / Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR. et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – № 52. – P. 212.
12. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2014 / Heron M. // Natl Vital Stat Rep. – 2016. – № 65. – P. 1.
13. Li YF . Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis / Li YF, Zhou KY, Fang J. et al. // World J Pediatr. – 2016. – № 12.– P. 298 .
14. Loane M, Dolk H, Kelly A. EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe . Birth defects Res. // A Clin. Mol. Teratol. – 2011. – Vol. 91. – P. 31–43.
15. Грабар В.В. Алгоритми преконцепційного і пренатального моніторингу в родинах з порушеннями репродуктивної функції / В. В. Грабар, С. Б. Арбузова, О. М. Феськов, М. І. та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 1. – С. 121–126.
16. Ніколенко М.І. Раннє прогнозування перинатальних ускладнень у рамках традиційного пренатального скринінгу вагітних. Питання на часі / М.І. Ніколенко, С.Б. Арбузова // З турботою про жінку. –2018. – № 4. – С. 27–29.
17. Бегимбекова Л.М. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода и вопросы прогнозирования / Бегимбекова Л.М., Алиева Э.Н., Сулейменова Ж.У. та ін. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 6–8.
18. Вафин А. Ю. Раняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт Республики Татарстан) / Вафин А. Ю., Игнашина Е. Г. // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 104.
19. Пасієшвілі Н.М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження / Н.М. Пасієшвілі // Science Rise. –2016. –Т.1. № 3(18). – С. 37– 43.
20. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни / Ю.Г. Антипкін, О.П. Волосовець, О.П. Майданник та ін. // Здоровье ребенка. –2018. – № 1. – С. 11–21.
21. Batra P. Previous Adverse Infant Outcomes as Predictors of Preconception Care Use: An Analysis of the 2010 and 2012 Los Angeles Mommy and Baby (LAMB) Surveys / P. Batra, C. Higgins, S.M. Chao // Matern Child Health J. – 2016. – Vol. 20(6). – P. 1170.
22. Богута Л.Ю. Хірургічне лікування вроджених вад серця у дітей раннього віку / Богута Л.Ю., Руденко Н.Н., Ємец І.Н. // Сучасна педіатрія. – 2013. – № 7. – С. 145–147.

УДК 616-006-083.2

Кульчицький В. В.
кандидат медичних наук,
лікар-онколог
Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

МЕТОДИКИ ХАРЧУВАННЯ І НУТРИТИВНА ПІДТРИМКА ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ [ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ]

Анотація: У статті представлений огляд літератури на тему основних методик харчування і способів нутритивної підтримки онкологічних хворих.

Аннотация: В статье представлен обзор литературы по теме основных методик питания и способов нутритивной поддержки онкологических больных.

Summary: The article presents a review of the literature on the basic methods of nutrition and methods of nutritional support for cancer patients.

Онкологічні захворювання є однією із найбільших та найнебезпечніших проблем сучасної медицини. Як показує статистика, рак є другою з основних причин смерті в світі; так, в 2018 р від цього захворювання померли 9,6 млн чоловік. Онкологія стає причиною практично кожної шостої смерті в світі.Організм людини, в кінцевому підсумку, формується з того, що він споживає. Однією з причин виникнення онкологічних захворювань вчені називають дію канцерогенів, які потрапляють в організм людини з їжею [3; 4].

Дефіцит поживних речовин є поширеною медичною проблемою, яка зачіпає 15-40% хворих на рак. Це негативно впливає на якість їхнього життя і може поставити під загрозу завершення лікування. Онкологічні методи лікування, такі як хірургія, променева терапія і лікарська терапія, покращують показники виживання. Однак всі ці методи лікування можуть грати роль в розвитку недостатності харчування і / або метаболічних змін у хворих на рак, викликаних пухлиною або її лікуванням [5; 7].

Світова спільнота постійно займається цим питанням і активно працює в цьому напрямку. Свідченням служать розробки різних методів профілактики та лікування онкологічних захворювань.

Однією з популярних на теперішній час і розрекламованих у інтернеті методик харчування є антиракова дієта Моермана. Засновником її вважається голандський лікар Корнеліус Моерман (1893–1988). Суть дієти полягає у тому, що вживання у їжу великої кількості зернових продуктів, натуральних соків, овочів та фруктів а також різноманітних вітамінних та мінеральних добавок врегульовує кислотно-лужний баланс організму, внаслідок чого ракові клітини втрачають здатність до розмноження, а здорові клітини перестають малігнізуватися. У дієті заборонені всі види м'яса, вся риба і молюски, алкоголь, тваринні жири, штучні барвники, боби, горох, сочевиця, гриби, картопля, червона капуста, квашена капуста, сири з високим вмістом жиру і солі, кава, какао або кофеїн, яєчні білки, цукор, сіль, біле борошно і тютюн. Незважаючи на велику популярність цієї методики харчування, на теперішній час не існує наукових доказів ефективності цієї дієти у лікуванні онкології [11; 18]

У 50 роках минулого століття німецька дослідниця Джоанна Будвіг витратила кілька років для поглибленого вивчення крові хворих на рак. В результаті досліджень вона виявила, що у хворих в крові завжди знижений вміст фосфоліпідів і ліпопротеїнів. На основі своїх досліджень вона розробила дієту, збагачену лляною олією, змішаною з сиром, яка включає страви з великим вмістом фруктів, овочів та клітковини. Бадвіг закликала уникати цукру, тваринних жирів, олії салату, м’яса, вершкового масла і особливо маргарину. Cancer Research UK стверджує, що немає надійних доказів, які б свідчили, що дієта Бадвіг допомагає людям, хворих на рак.

Лужна дієта – обмежувальний раціон некислої їжі, запропонований Едгаром Кейсом, що стверджував, це вплине на pH організму в цілому, тому знизить ризик серцевих захворювань і рак. За даними Канадського ракового товариства, "немає жодних доказів, які б підтверджували будь-яку з цих тверджень".

Дієта Бройса – дієта на основі овочевого соку та чаю, розроблена Рудольфом Бройсом (1899–1990), який стверджував, що може вилікувати рак. Як і інші "антиракові дієти", немає доказів ефективності цього харчування.

До систем антиракового харчування, які не дістали жодного наукового підтвердження своєї ефективності і безпеки, відносяться також макробіотична дієта, біблійна або євангельська дієта, переривчасте голодування та інші. Слід визнати, що усі так звані антиракові дієти, творці яких обіцяють чудодійне виздоровлення від онкологічної патології, як правило ніякими доказами не підкріплені.

Разом із тим офіційною наукою постійно ведеться пошук і розробка оптимальних рекомендацій по харчуванню у пацієнтів із онкологією. Цим займаються провідні світові асоціації по боротьбі

з онкологічними захворюваннями. Щороку виробляються нові рекомендації. Розглянемо найбільш поширені і затверджені з позицій доказової медицини положення про харчування.

У 2004 році Ross et al. виявили, що пацієнти з раком легенів, які втратили вагу, не змогли завершити принаймні 3 циклу хіміотерапії частіше, ніж пацієнти зі стабільною вагою. Крім того, у цих пацієнтів було більше симптомів, тенденція до зменшення симптоматичної користі від лікування і значно підвищений ризик смерті [17].

У 2008 році в Іспанії групою дослідників проведене дослідження. Пацієнти були розділені на 3 групи: А. пацієнти з адекватним станом харчування, В. пацієнти з недоїданням або ризиком недоїдання і С. пацієнти, які страждають від важкого недоїдання. У дослідженні приймали участь 226 чоловіків та жінок старше 18 років. Їх лікували в поліклініці медичної та радіотерапевтичних онкології. Більше половини пацієнтів страждали від недоїдання (64%), збільшуючись до 81% у пацієнтів, що проходять паліативне лікування. Більшість з них лікувалися (83%) і отримували онкологічне лікування з помірним або високим ризиком харчування (69%). 68% пацієнтів страждали від деяких труднощів годування. Середній відсоток втрати ваги склав 6,64% +/– 0,87 (мінімум 0%, максимум 33%). Значення альбуміну у 32% пацієнтів становили від 3 до 3,5 г / дл і негативно корелювали з труднощами годування (p = 0,001). Індекс маси тіла (ІМТ) не є значимим параметром для виявлення недоїдання (тільки у 10% пацієнтів значення було нижче 19,9 кг / м2). Але може бути показана значна лінійна тенденція в порівнянні з проблемами з харчуванням, так що у пацієнтів з меншими проблемами з харчуванням був виявлентй більш високий ІМТ (p = 0,001). Більше половини пацієнтів потребували консультування з питань харчування, щоб контролювати симптоми, що ускладнюють прийом їжі. Одна третина пацієнтів потребувала пероральних харчових добавках.

Canadian Cancer Society рекомендує онкохворим дотримання збалансованого режиму харчування з повноцінним вмістом білків, жирів та вуглеводів. Пацієнтам з онкологією варто споживати висококалорійні продукти, збагачені білком. Сюди відноситься риба, червоне м’ясо, яйця, молочні продукти, горіхи, сушені боби тощо. Не рекомендується вживання алкогольних напоїв. Харчові добавки можна включати у раціон, однак бажано перед цим проконсультуватися із дієтологом.

Американська спілка клінічної онкології ASCO рекомендує підтримувати здорову вагу. Для багатьох це означає запобігання втрати ваги за рахунок щоденного отримання достатньої кількості калорій. Для людей, які страждають ожирінням, це може означати втрату зайвої маси тіла. Вчені радять бути настільки активним, наскільки пацієнт може. Наприклад, здійснювати щоденні прогулянки. Низькі дози харчових добавок, таких як мультивітаміни, можуть бути корисні для людей з раком, які не можуть отримувати всі свої поживні речовини через їжу. Мультивітаміни – це харчові добавки, які містять більшість необхідних щоденних вітамінів, мінералів і мікроелементів. Вони також можуть містити деякі мінерали, такі як кальцій, магній або залізо. Зазвичай їх приймають усередину у вигляді таблеток, капсул, таблеток, рідини або порошку. Високі дози специфічних харчових добавок можуть бути шкідливими. Невідомо, чи можуть деякі з них перешкодити лікуванню, тому варто проконсультуватися з дієтологом та онкологом, перш ніж приймати будь-які добавки. Прийом їжі варто розділити на 6 разів у день малими порціями.

Пацієнти з пухлинами шлунково-кишкового тракту, голови і шиї, а також рак печінки і легенів схильні до високого ризику недоїдання. Отже, частота недоїдання збільшується протягом всього захворювання, поки він не зачіпає 80% всіх хворих на рак . Іспанське дослідження NUPAC, призначене для визначення поширеності недоїдання при поширеному раку, підтвердило 52% ступінь помірного або важкого недоїдання, з розподілом 57,7% в стравоході, 50% в шлунку і 47,1% в раку гортані. Субаналіз дослідження PREDYCES виявив, що 36,4% онкологічних пацієнтів перебували в групі ризику по харчуванню під час виписки з лікарні.

Клінічні рекомендації SEOM по харчуванню у онкологічних хворих говорять, що пацієнти з онкологічними захворюваннями мають схожі потреби в харчуванні для здорової популяції, близько 25-30 ккал / кг / день, з балансом між споживанням калорій і витратами, включаючи ступінь фізичної активності. Потреба в білку оцінюється в межах від 1,2 до 1,5 г / кг / день. Ці значення повинні бути змінені в залежності від ниркової функції пацієнта, а також будь-яких інших метаболічних порушень. Рекомендується дієта, багата овочами, фруктами і цільними зернами, і з низьким вмістом жирів, червоного м'яса і алкоголю. Огляд літератури показує, що дієта і фізичні вправи можуть надавати позитивний вплив на прогресуюче захворювання і загальну виживаність. ІМТ повинен підтримуватися в діапазоні від 18,5 до 25 кг / м 2, на додаток до фізичної активності та здорового харчування. Європейським товариством по клінічному харчуванню (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, 2015) нутритивною недостатністю називається стан, при якому в результаті недостатнього надходження в організм або засвоєння в ньому поживних речовин відзначаються зміни в компонентному складі організму, зокрема, зниження маси тіла, що призводять до порушення фізичних і психічних функцій організму, що погіршують клінічний результат захворювання. За результатами дослідження ECOG в 2003 р, що включав 3047 онкологічних хворих, виявлено, що частота нутритивної недостатності при пухлинному ураженні органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) коливається від 70 до 83%. Найбільш часто нутритивна недостатність зустрічається при раку шлунка і стравоходу (75-80%) [1, 2; 6, 7].

Деякі клінічні дослідження довели, що використання риб'ячих омега-3 поліненасичених жирних кислот (2 г / день) у людей з запущеним раком, які отримують хіміотерапію, покращує апетит, споживання енергії, масу тіла, м'язову масу і / або фізичну активність. Інші дослідження не виявили цих же результатів. З огляду на його клінічну безпеку, риб'ячий жир може бути рекомендований для виснажених пацієнтів із запущеним раком, які отримують хіміотерапію. Є переконливі наукові дані, отримані в результаті декількох мета-аналізів, які показують, що ентеральне і пероральне імунне харчування (комбінація аргініну, нуклеотидів і омега-3) значно знижує післяопераційні інфекційні ускладнення і перебування в стаціонарі у пацієнтів з раком і операціями на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту [13].

Парентеральне харчування показано в тих випадках, коли неможливо використовувати шлунково-кишковий тракт, перорального харчування і / або ентерального харчування недостатньо, і існують очікування поліпшення якості життя і функціональності пацієнта з вираженим бажанням пацієнта. У випадках важкої кишкової недостатності, викликаної радіаційним ентеритом, хронічної непрохідності кишечника, синдромом короткої кишки або карциноматозі очеревини, стан харчування може підтримуватися шляхом парентерального харчування. Для того, щоб призначити домашню ПН, очікувана тривалість життя пацієнта повинна становити більше 2-3 місяців, і вони повинні прийняти її. Рекомендується ентеральне харчування (ЕН), якщо пероральний прийом залишається недостатнім, незважаючи на рекомендації по харчуванню, і парентеральне харчування, якщо ЕН недостатній або неможливий.

Проспективні і ретроспективні обсерваційні дослідження у пацієнтів з обструктивним раком голови і шиї, які перенесли променеву терапію або хіміотерапію, показали, що ентеральне харчування в порівнянні з пероральним годуванням знижує втрату ваги, частоту і тривалість переривань лікування і частоту госпіталізацій.

Когортне дослідження у пацієнтів з коло ректальним раком, які перенесли хіміотерапію, показало більш тривалу виживаність (19,1 проти 12,4 місяців) у 315 пацієнтів, які отримували консультації, харчові добавки і мегестрол ацетат, в порівнянні з 313 пацієнтами без нутриційної підтримки

United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines по харчуванню пацієнтів з онкологічними пухлинами голови і шиї від 2016 року [21] рекомендують: Спеціаліст-дієтолог повинен бути частиною міждисциплінарної групи по лікуванню пацієнтів з раком голови і шиї протягом усього періоду надання медичної допомоги. Пацієнти з раком голови і шиї повинні бути піддані скринінгу по харчуванню з використанням перевіреного діагностичного інструменту при постановці діагнозу, а потім повторюватися через певні проміжки часу на кожному етапі лікування. Рекомендований калораж – 30 ккал/кг/день, норма білка – 1,2 г на кг в день. Ентеральне харчування також слід починати, якщо очікується неадекватне споживання їжі (60 відсотків від передбачуваної витрати енергії) протягом більше 10 днів. 21

Ряд досліджень за останні 10 років показали, що втрата м’язової маси є незалежним фактором ризику дозозалежної токсичності хіміотерапії, підвищеної токсичності таргетної терапії. Незважаючи на всі ці повідомлення, дослідження поширеності, проведене в 154 французьких лікарняних палатах з 1903 хворими на рак, показало, що високий відсоток (42%) виснажених пацієнтів не отримували дієтотерапію [16].

У 2016 році обєднана робоча група італійських вчених видала документ з докладним описом відповідного нутритивной підтримки у онкологічних хворих. Основні практичні рекомендації можуть бути коротко викладені таким чином: Скринінг поживних речовин слід проводити з використанням перевірених інструментів, при діагностиці і в регулярні моменти часу у пацієнтів з ризиком недоїдання; пацієнти з ризиком недоїдання повинні бути негайно направлені для всебічної оцінки харчування і підтримки; дієтична підтримка повинна включати дієтологічне консультування з можливим використанням пероральних харчових добавок і / або ентерального харчування, повне або додаткове парентеральне харчування відповідно до показів; «альтернативні гіпокалорійні протиракові дієти» (наприклад, макробіотична або вегетаріанська дієти не рекомендуються; нутритивна підтримка може бути включена в програми паліативної допомоги відповідно до індивідуальних оцінок якості життя, очікуваної тривалості життя і обізнаності пацієнтів; харчування має призначатися і регулярно контролюватися з використанням певних протоколів, якими користуються онкологи та фахівці з клінічним харчуванню [6].

У 2016 році Європейська екологічна спільнота клінічного харчування та обміну речовин (ESPEN) випустила нову версію керівництва по харчуванню у онкологічних хворих. Основними рекомендаціями є: споживання їжі вважається недостатнім, якщо пацієнт не міг їсти протягом більше тижня, або якщо передбачуване споживання енергії становить менше 60% від потреби протягом більше 1-2 тижнів; споживання їжі, зміна ваги і індексу маси тіла (ІМТ) слід регулярно контролювати після постановки діагнозу раку і повторювати в залежності від стабільності клінічної ситуації ; у пацієнтів з хронічним недостатнім харчуванням і / або неконтрольованої мальабсорбцією, домашнє штучне харчування (ентеральне або парентеральне) слід застосовувати у відповідних пацієнтів; особливо у пацієнтів, що проходять протипухлинну лікування, якщо пероральне споживання їжі неадекватно, незважаючи на консультування та харчові добавки, слід застосовувати додаткове ентеральне або, якщо цього недостатньо або неможливо, парентеральне харчування [2; 7].

У 2018 р ESPEN і ASPEN (Американською асоціацією парентерального і ентерального

харчування) також були запропоновані критерії оцінки недостатності харчування GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition). 1 У червні 2019 побачила світ стаття робочої групи італійських дослідників, присвячена проблемам харчування у пацієнтів, що отримують променеву і хіміотерапію. Вчені дійшли до висновку, що існує чіткий зв'язок між дозозалежною токсичністю і втратою м'язової маси. Аналогічним чином, недостатнє харчування є важливим фактором, що визначає стан і якість життя.5 Одним із важливих викликів, які стоять перед онкологами, є проведення запланованого спеціального лікування у вигляді хіміо та радіотерапії без підвищення дозозалежної токсичності. Онкологам слід пам'ятати, що дієтотерапія повинна своєчасно розглядатися і призначатися, коли це необхідно, всім хворим з недоїданням або ризиком недоїдання, які отримують хіміопроменеву терапію, оскільки будь-які порушення в харчуванні цих пацієнтів можуть поставити під загрозу потенційні переваги спеціального лікування [13].

Висновок. Підсумувавши результати останніх досліджень, можна зробити висновок, що адекватне і збалансоване харчування відіграє велику роль у покращенні прогнозу перебігу онкологічного захворювання. Тому, наряду із спеціалістами-онкологами, у веденні пацієнтів з раком повинні приймати участь дієтологи та нутріціологи.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Arends J., Bachmann P., Baracos V. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr; 2017. № 36. P. 11–48.
2. Arends J., Baracos V., Bertz H., Bozzetti F., Calder P.C., Deutz N.E.P., et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017;36(5):1187–1196.
3. Bozzetti F., Cotogni P., Lo Vullo S., Pironi L., Giardiello D., Mariani L. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. Ann Oncol. 2015;26:2335–40.
4. Brown J.C., Cespedes Feliciano E.M., Caan B.J. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9:1200–8.
5. Caccialanza R., Aprile G., Cereda E., Pedrazzoli P. Fasting in oncology: a word of caution. Nat Rev Cancer. 2019;19:177.
6. Caccialanza R., Pedrazzoli P., Cereda E. et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE) J Cancer. 2016;7:131–5.
7. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36:49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
8. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:196–204
9. https://web.archive.org/web/20100329054117/http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_5_3X_Flaxseed.asp?sitearea=ETO
10. https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-journey/living-with-cancer/nutrition-for-people-with-cancer/?region=qc
11. https://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Cancer/moerman.html
12. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer
13. Paolo Cotogni et al. Nutritional Therapy in Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy: Should We Need Stronger Recommendations to Act for Improving Outcomes? J Cancer. 2019; 10(18): 4318–4325.
14. Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J. et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res. 2009;15:2920–6.
15. Prado C.M., Purcell S.A., Alish C. et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. Ann Med. 2018;50:675–93.
16. R. de las Peñas et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). Clin Transl Oncol. 2019; 21(1): 87–93.
17. Ross P.J., Ashley S., Norton A. et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer. 2004;90:1905–11.
18. Study Group on Unproven Methods of Oncology. Cancer cure by the Dr. Moerman diet and therapy. Swiss Cancer League File No. 24E, 1988.
19. Suzuki H., Asakawa A., Amitani H., Nakamura N., Inui A. Cancer cachexia–pathophysiology and management. J Gastroenterol. 2013;48(5):574–594.
20. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36:623.
21. Talwar B. et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S32-S40.

Леонов А. В.
кандидат медицинских наук, доцент
Лечебно-диагностического центра «Олимпийский»

ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТЫ БЕЙКЕРА

Аннотация: Проанализирован свой опыт хирургического лечения 28 пациентов с кистой Бейкера за 13 лет. Производилась экстирпация кисты Бейкера путем S-образного разреза под местной анестезией.

Анотація: Проаналізовано особистий досвід хирургичного лікування кисти Бейкера у 28 хворих за 13 річний період. Проводилася екстірпація кисти Бейкера за допомогою S-доступу під місцевою анестезією.

Summary: We analyzed our experience in the surgical treatment of 28 patients with Baker's cyst over 13 years. Baker's cyst was extirpated by S-section under local anesthesia.

Актуальность проблемы. Подколенные кисты, или кисты Бейкера, происходят из слизистых сумок коленного сустава (КС) и представляют собой объемные образования в подколенной ямке, содержащие жидкость индивидуальной степени вязкости, имеющие синовиальную оболочку и обычно связанные с КС [1, с. 113]. Киста Бейкера (КБ) встречается по нашим наблюдениям в 30,5% случаев у пациентов с патологией КС. В связи с частыми рецидивами КБ лечение пациентов с данной патологией является одной из актуальных проблем современной хирургии. Консервативное лечение дает рецидивы в 100% [2, с. 2; 4, с. 333]. При этом хирургическое лечение является крайне непопулярным способом лечения у пациентов. При травматических повреждениях и дегенеративных изменениях внутрисуставных структур КС вероятность развития КБ составляет – от 41% до 83%. Субстратом возникновения КБ является растяжение сумок подколенной области, сообщающихся с полостью КС (в частности сумки, расположенной между сухожилиями медиальной головки икроножной и полуперепончатой мышц). Увеличение жидкости в полости КС приводит к накоплению жидкости в сумке и возникновению КБ [5, с. 638]. Используемые в последние годы компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковой метод значительно расширили возможности диагностики патологических изменений в КС и окружающих его мягких тканях, включая и кисты подколенной области. Внедрение артроскопических технологий для диагностики и лечения повреждений и заболеваний КС легли в основу нового направления в лечении КБ [3, с. 266].

Цель работы: проанализировать опыт лечения КБ.

Материал и методы исследования. Произведен анализ хирургического лечения 28 пациентов с КБ за период с 2008 по 2021 гг. по архивным материалам лечебно диагностического центра Олимпийский. При выставлении показаний к оказанию плановой хирургической помощи, решающее значение имели объективная оценка операционного риска пациента и выбор оптимального метода хирургического лечения. *Клиническое обследование:* включало в себя сбор детального анамнеза, осмотр. При осмотре обращали внимание на припухлость подколенной ямки за счет выпячивания КБ, это выпячивание так же определяли пальпаторно. Определение размеров КБ, величины и формы производили в положении на животе или на боку, у пациентов с легочно-сердечной недостаточностью. *Лабораторные исследования:* Всем пациентам выполнялись стандартные методики лабораторных исследований, состоящих из: клинического анализа крови, по показателям которого судили о выраженности нарушения гомеостаза, интоксикации организма, наличии анемии, клинического анализа мочи, где особое внимание уделяли удельному весу, наличию белка и глюкозы, содержанию форменных элементов, что позволяло судить о функции почек; биохимических анализов крови: определения общего белка и белковых фракций в сыворотке крови, альбумин-глобулинового коэффициента, билирубина и его фракций, уровня мочевины, креатинина, α-амилазы крови, АЛТ, АСТ; коагулограммы. *Реовазографию* выполняли с помощью реографического комплекса ReoCom, версия Standard. Этот комплекс использовали для решения широкого круга задач при обследовании сосудистых бассейнов нижних конечностей. *Рентгенологические исследования* включали в себя рентгенографию коленного сустава в двух проэкциях, МРТ-коленного сустава проводилось в порядке исключения по экономическим соображениям. *Ультразвуковое исследование* проводилось на автоматизированном ультразвуковом комплексе Радмир.

Пациентов было 28, из них женского пола 26, мужского – 2. Все пациенты были пожилого возраста. Давность заболевания составляла от 5 до 18 лет. У всех больных КБ развились как вторичные патологические изменения на фоне внутрисуставной патологии или повреждений КС (факторов, сопровождающихся синовитом с наличием выпота в полость КС). Жалобы больных и клинические симптомы КБ обычно сочетались с жалобами и симптомами, свидетельствующими о наличии у больного заболевания или внутрисуставного повреждения структур КС (постоянный дискомфорт, боли по задней поверхности КС, особенно при физической нагрузке, в икроножных мышцах, парастезии.

КБ в 90,5% наблюдений локализовалась в заднемедиальном отделе коленного сустава, в 5,2% наблюдений КБ располагалась в латеральном отделе, в 4,3% наблюдений отмечено расположение КБ в среднем отделе. У 92,4% пациентов КБ имела однокамерное строение. Шейка КБ при сонографии КС была хорошо видна у 89,5% больных.

По нашим данным, наиболее характерным симптомокомплексом для КБ являлось наличие опухолевидного образования, расположенного в подколенной области, плотной консистенции, умеренно-болезненного при пальпации и вызывающего боли в подколенной области при движении. Во всех случаях отмечалась пастозность голени и парестезии в ней, во всех случаях КБ вызывала явления функционального блока той или иной степени в КС. Диагностика КБ основывалась на данных клинического, ультразвукового, рентгенологических методов исследования. Пришли к заключению в процессе работы, что ультразвуковое исследование, позволяет определять четко локализацию, размеры, толщину стенки, камеры КБ, расстояние до сосудисто-нервного пучка подколенной области. КБ представлялась анэхогенным образованием, содержащим одну или несколько камер, толщина стенки КБ варьировала от 2,2 до 8.2 мм 6 мм. У всех больных с КБ отмечались явления синовита. Во всех наблюдениях КБ в области шейки была интимно соединена с сосудисто-нервным пучком подколенной ямки. Показанием к операции являлся риск спонтанного разрыва КБ, стойкий болевой синдром и функциональный блок коленного сустава во всех случаях. Содержимое КБ было представлено объемом от 120 до 420 мл.

Для экстирпации КБ использовали S-образный доступ. КБ во всех случаях выделялась с применением гидропрепаровки 0,5% новокаином, попеременно тупым и острым путем. Дно КБ пунктировалось, её содержимое аспирировалось, накладывались швы держалки, между которыми стенку КБ в области её дна рассекали. Шейка прошивалась по типу прошивания шейки грыжевого мешка под контролем зрения и на указательном пальце оператора введенного в КС через вскрытую КБ с последующим её отсечением. Для прошивания шейки КБ использовали исключительно хирургический шелк. Для укрепления задних отделов капсулы КС сухожильно-мышечную пластику не выполняли. Швы на кожу. В ране оставляли резиновый выпускник. После операции на КС одевали коленный бандаж поверх повязки. Гипсовые повязки и ортезы не использовали. Раневое отделяемое отходило из послеоперационной раны от 4 до 22 суток. Нагноение послеоперационной раны отмечалось в одном случае. Все операции произведены операционной бригадой в составе хирург, операционная сестра, под местной анестезией 0,5% новокаином. На анестезию расходовалось не более 200 мл. раствора. На операцию уходило не более 40 мин. В послеоперационном периоде анальгетики не использовались, в связи с отсутствием болевого синдрома. Проводились ежедневные перевязки. Швы снимали через один на 7-8 сутки, остальные же выполняющие функцию направляющих по углам раны на 9-14 сутки. Бандаж разрешали снимать в период бодрствования через 1 мес.

Полученные результаты. Неудовлетворительных результатов в виде рецидива КБ не наблюдали, отдалённый результат прослежен в течении от 2 до 8 лет. Результат лечения КБ считали хорошим в случаях, когда болевой синдром в КС отсутствовал или значительно снижался в течении более года. Движения в КС увеличивались после проведенного лечения по сравнению с исходным уровнем. После экстирпации КБ проводилась макроскопическое исследование макропрепарата; на патогистологическое, патоцитологическое исследование удаленные КБ и их содержимое рекомендовали не сдавали.

Показания для проведения удаления КБ, определяли на основании анализа жалоб больного на постоянные боли или боли при физических нагрузках в КС, дискомфорт, нарушение чувствительности голени, наличие опухолевидного образования в подколенной области, значительных нарушениях функциональных возможностей КС, данных клинического и лучевых методов исследования, позволяющих уточнить особенности анатомического строения и локализации КБ и ее соустья и свидетельствующих о наличии дегенеративного заболевания КС или разрыва внутрисуставных структур. Отсутствие или недостаточный эффект от консервативного лечения также являлись показаниями к операции. При выборе метода лечения больных с КБ учитывали давность заболевания, клиническую симптоматику и результаты клинических методов обследования, наличие функциональных нарушений, возраст больного и необходимость ведения активного образа жизни, результаты лучевых методов исследования КС и наличие сопутствующих заболеваний.

Всем больным с КБ предварительно, учитывая пожилой возраст и сопутствующую патологию, проводилось консервативное лечение. Консервативное лечение включало разгрузку КС, физиотерапевтическое лечение, местное и пероральное применение нестероидных противовоспалительных препаратов курсом не более 7-10 дней, пункционное лечение подколенных кист с эвакуацией жидкостного содержимого и введением в полость кисты кортикостероидных препаратов, курсы внутрисуставных инъекций хондопротекторов (Zeel T 2,2 ml № 5, либо Ostenil 2,0 ml № 5, PRP-терапия №7-12), а также лечебную гимнастику.

Исходы оперативного лечения больных определялись путем их обследования в различные сроки после операции. Оценивались ближайшие (в сроки до 1 года) и отдаленные результаты лечения (в сроки от 1 года до 5 лет).

Для оценки результатов лечения нами использовались те же показатели, что и при комплексном обследовании больных с КБ, а именно, жалобы больных на боли с выявлением характера этих болей, физическая активность больного, а также

клиническое обследование, включавшее оценку функционального состояния КС и ультразвуковое исследование, результат оценивали как хороший при отсутствии признаков рецидива КБ.

Комплекс обследования больных с КБ, выбор наиболее щадящей оперативной методики с учетом общего состояния больного и данных инструментальных методов исследования, технически правильно проведенная операция, в также последующее восстановительное лечение позволяют достигнуть обнадеживающих результатов.

Вывод: хирургическое лечение КБ путем её экстирпации под местной анестезией является эффективным.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Acebes J.C., Sanchez-Pernaute O., Diaz-Oca A., Herrero-Beaumont G. Ultrasonographic assessment of Baker's cysts after intra-articular corticosteroid injection in knee osteoarthritis // J Clin Ultrasound. – 2006; 34: 113-117.
2. Baker W.M. On the formation of synovial cysts in the leg in connection with disease of the knee joint. 1877 // Clin Orthop Relat Res. – 1994; 299: 2–10.
3. Corten K., Vandenneucker H., Reynders P., Nijs S., Pittevils T., Bellemans J. A pyogenic, ruptured Baker's cyst induced by arthroscopic pressure pump irrigation // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2009; 17: 266–269.
4. DiRisio D., Lazaro R., Popp AJ. Nerve entrapment and calf atrophy caused by a Baker's cyst: case report // Neurosurgery. – 1994; 35: 333–334.
5. Herman A., Marzo J. Popliteal cysts: a current review // Orthopedics. – 2014; 37: 678–684.

Лісяний М. І.
професор, начальник відділу нейроімунології
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»

Бельська Л. М.
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник відділу нейроімунології
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»

Лісяний А. А.
лікар нейрохірург
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»

Станецька Д. М.
науковий співробітник відділу нейроімунології
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»

ВПЛИВ ТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ, ЯКІ ПРОДУКУЮТЬСЯ ФЕТАЛЬНИМИ НЕЙРАЛЬНИМИ КЛІТИНАМИ НА РОЗВИТОК АПОПТОЗУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧМТ

Анотація: Стаття присвячена вивченню впливу гуморальних чинників, які продукуються фетальними клітинами на вміст р-53 позитивних апоптотичних клітин у головному мозку після ЧМТ.

В роботі установлено, що у щурів на 5 добу після ЧМТ виявляється в корі, гіпокампі та таламусі 3-4 кратне збільшення кількості р-53 позитивних апоптотичних клітин. Введення трофічних факторів стовбурових клітин на 2-4 добу після травми визиває вірогідне зниження числа р-53 позитивних апоптотичних клітин у всіх досліджуваних структурах мозку.

Аннотация: Статья посвящена изучению влияния гуморальних факторов, продуцируемых фетальных клеток на содержание р-53 положительных апоптотических клеток в головном мозге после ЧМТ.

В работе установлено, что у крыс на 5 сутки после ЧМТ оказывается в коре, гиппокампе и таламусе 3-4 кратное увеличение количества р-53 положительных апоптотических клеток. Введение трофических факторов стволовых клеток на 2-4 сутки после травмы вызывает достоверное снижение числа р-53 положительных апоптотических клеток во всех исследуемых структурах мозга.

Summary: The article is devoted to the study of the influence of humor indicative factors produced by fetal cells on the content of p-53 positive apoptotic cells in the brain after trauma. It was found that in rats on the 5th day after TBI is found in the cortex, hippocampus and thalamus 3-4-fold increase in the number of p-53 positive apoptotic cells. The introduction of trophic factors of stem cells for 2-4 days after injury causes a probable decrease in the number of p-53 positive apoptotic cells in all studied brain structures.

Багато річними експериментальними дослідженнями показано, що після черепно-мозкової травми (ЧМТ) у головному мозку виникає некроз та запрограмована загибель (апоптоз) нейронів та інших нейральних клітин, що проявляється як зразу після отриманні травматичного ушкодження так і у віддалений період після травми різносторонніми змінами сигнальних шляхів в клітинах, включаючи зміни в генах BCL-2, експресії рецепторів смерті, вивільнення зі мітохондрій цитохрому С, активацією каспаз, дезінтеграцією цитоскелета, фрагментацією ДНК та утворенням апоптичних тілець та багатьма іншими порушеннями функцій клітин [1-3] Слід відмітити, що подібні апоптичні зміни спостерігаються не лише при різних експериментальних моделях ЧМТ, а і при ЧМТ у людини [4].

Для апоптозу нервових клітин мозку після ЧМТ характерна залежність від локалізації та термінів дослідження після травми. Так, у корі мозку після ЧМТ апоптичні клітини виявлялись уже через одну годину і максимум їх накопичення спостерігався через 24 години зі поступовим зниженням до кінця першого тижня, тоді як в білій речовині в підкоркових структурах мозку, в гіпокампі та таламусі такі клітини виявлялись через 12 годин після травми, а найбільший їх вміст був через один тиждень після травми [5,6]. Підвищена кількість апоптичних клітин в цих структурах мозку зберігається кілька місяців, що свідчить про довготривалі зміни в головному мозку після травми та про необхідність пошуку методів лікування та профілактики розвитку як первинного так і вторинного апоптозу після ЧМТ[6,7]Особливістю ЧМТ є і те що, апоптич-

ні клітини виявляються не лише серед нейронів, а й гліальних клітин, а саме олігоденроцитів та клітин мікроглії, які присутні як у корі так і підкіркових структурах мозку [8, 9]. Одним маркером апоптозу нервових клітин є транскрипційним фактор р-53, який показником не лише наявності пухлинного процесу в організмі, а й показником як розвитку апоптичних процесів в нервових клітинах, ознакою нейродегенерації клітин [2; 9]. Механізм дії р-53 може реалізовуватись різними молекулярними шляхами, які ще до кінця не досліджені. Гальмування продукції р-53 різними зовнішніми чинниками може призводити до зниження проявів апоптозу та зменшення гибелі нейронів і астроцитів [9]. В той же час ще недостатньо вивчене питання про локалізацію, кількісну характеристику та динаміку р-53 позитивних апоптичних клітин в корі та підкіркових структурах після ЧМТ, що обумовлює необхідність подальшого дослідження та пошуку нових методів лікування.

Одним зі таких нових підходів є клітинна терапія різними стовбуровими клітинами, в тому числі і мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК), яка показала себе перспективним методом лікування різних захворювань, включаючи і черепно-мозкову травму [10; 11]. Трансплантовані МСК при ЧМТ проявляють різнобічну дію на пошкоджену паренхіму головного мозку. Стовбурові клітини різного походження продукують різні гуморальні чинники та рецептори, які шляхом паракринного ефекту, або через пряму міжклітинну взаємодію стимулюють до проліферації власні стовбурові клітини мозку та активують нервові клітини реципієнта до секреції біологічно активних факторів, які сприяють виживанню і проліферації різних клітин головного мозку і тим самим покращують функціональне відновлення після травми3] та сприяють відновленню неврологічних функцій після травм головного мозку [12; 14].

В той час, багато питань про механізми дії самих стовбурових клітин та їх гуморальних чинників на патологічні та репаративні процеси в мозку після ЧМТ, в тому числі на апоптичні процеси в головному мозку ще до кінця не вивчені [15; 16], Вирішення цих задач можливо буде сприяти більш повному розумінню патогенезу ЧМТ та створенню нових ефективних методів та препаратів для лікування ЧМТ

Метою роботи було вивчення апоптозу нервових клітин після ЧМТ та впливу гуморальних чинників, які продукуються культурі клітин in vitro ембріональними нервовимих клітини на розвиток апоптозу в корі та підкоркових структурах головного мозку шляхом визначення в них кількості р-53 позитивних клітин.

Матеріали та методи.

В роботі використані статевозрілі щури (n = 32) вагою 120-150 гр. Усі роботи з експериментальними тваринами проводили з дотриманням законодавчих норм та вимог Закону України № 3447 IV "Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), з урахуванням принципів біоетики та норм біологічної безпеки. Тварин утримували у стандартних умовах акредитованого віварію Інституту нейрохірургії, Знеболення та евтаназію проводили під ефірним наркозом. Проведення експериментальних досліджень затверджене комісією з етики та біоетики (протокол № 26 від 11 травня 2018 р.).

Моделювання ЧМТ у щурів Черепно-мозкова травма у щурів різної статті моделювалась згідно рекомендацій Романова Г.А. та інших (2015) [17], та Білошицького В.В.(2008)[18] по моделюванню ЧМТ. ЧМТ визивалась у тварин шляхом падіння вантажу (вагою 100 г) з висоти 120 см на голову щурів, що були попередньо за наркотизовані внутрішньо очеревно 0,5 мл суміші кетаміну 70,0 мг/кг та седазину 15 мг /кг і знаходились в стані наркотичного сну. Голову тварин розташовували на поролоновій подушці висотою 5 см. під пластиковою вертикальною трубою діаметром 2,5 см, висотою 120 см таким чином, щоб удар (контакт) вантажу,що падає приходився на лобну та тім'яну частки головного мозку. Після отримання травми у тварин рефлекторно відбувалась затримка дихання на кілька секунд, незначні судоми нижніх кінцівок та піднімання хвоста, які зникали протягом 5-10 секунд, потім тварини відновлювалось до звичайного ритму дихання та сну. Через (20-30) хв. тварини виходили із наркозу та починали рухатись і їх повертали до своєї клітки, в якій вони знаходились перед дослідом. Летальних випадків серед тварин після нанесення ЧМТ не спостерігалось.

Отримання фетальних нейтральних клітин головного мозку та їх гуморальних чинників.

Ембріональний головний мозок, в стерильних умовах виділяли з плодів наркотизованих ефіром самиць у визначений термін вагітності (Е16-18, n = 14), промивали у середовищі DMEM («Sigma»,), звільняли від судин та оболонок, переносили у свіже живильне середовище і механічно дисоціювали багатократним піпетуванням [19]. Після підрахунку кількості клітин з 3% оцотовою кислотою клітини висівали на дно пластикових чашок (діаметром 5 см.) по 4 х 10^6 клітин і добавляли 5,0 мл поживного середовища DMEM з 10%ембріональної телячої сироватки та антибіотиками.. Культури утримували в СО2-інкубаторі (Nuve, Туреччина) в стандартних умовах (95 % вологості, 37° С). Після 24-год інкубування культури фетальних клітин розділяли на адгезовані та неадгезовані до пластику чашки Петрі клітини і знову культивували в 5,0 мл поживного середовища DMEM без ембріональної телячої сироватки. Культури адгезованих та не адгезованих до пластику клітин утримували в СО2-інкубаторі (Nuve, Туреччина) в стандартних умовах (95 % вологості, 37° С) протягом 48 год. Прижиттєве спостереження за культурами клітин головного мозку з мікрофотореєстрацією проводили 2 рази на день на протязі всього часу культивування за допомогою інвертованого мікроскопа NIKON TS-100 (Японія). Після культивування

з чашок Петрі з адгезованими та не адгезованими клітинами відбирали поживне культуральне середовище, яке називали кондиційним середовищем (КС),де містились трофічні фактори, котрі синтезувались та виділялися цими популяціями клітин. КС отримане з адгезованих, осадових клітин називали ОКС, кондиційне середовище, що отримане з не адгезованих, не осадових клітин НОКС. Кондиційні середовища, які були отримані з різних чашок Петрі об'єднували у 2 зразки – ОКС та НОКС та зберігали при температурі -20 0 С в пластикових пробірках по 2,0 мл для подальшого використання. В обох зразках КС визначали вміст протеїнів при довжині хвилі 260 нм та 280 нм на спектрофотометрі СФ-24 де було встановлено, що ОКС містить 0,28 мг/мл, а НОКС – 0,26 мг/мл білку. Отримані КС а саме: ОКС та НОКС були використані для лікування експериментальної ЧМТ щурів. КС вводили по 1,0 мл внутрішньом'язево тваринам, що складало по 1,4– 1,6 мг / кг ваги щурів, на 2-у,3-у,4-у добу після нанесення травми.

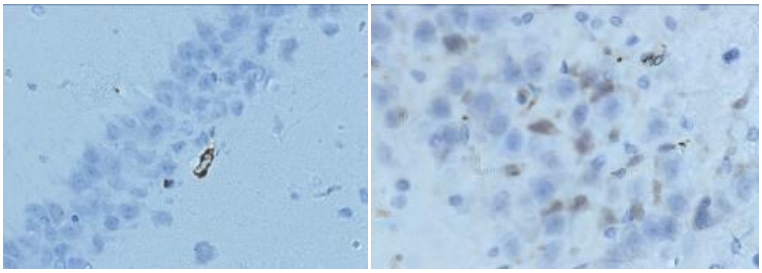
Тварини були розподілені на 4 групи: 1 група– лікування кондиційним середовищем, що отримували із над осадової фракції клітин мозку (НОКС); 2 група – кондиційним середовищем із осадових адгезивних клітин (ОКС); у 3 групу порівняння увійшли тварини з ЧМТ які отримували по 1,0 мл. лише поживного середовища DMEM (група порівняння), 4 групу тварин склали інтактні, здорові тварини без ЧМТ. На 5-у добу після ЧМТ тварин умертвляли передозуванням етилового ефіру та забирали головний мозок для подальших імуноугістологічних досліджень.

Імуногістологічне фарбування. Для імуногістохімічного фарбування використовували реактиви та систему DAKO FLEX+ фірми DAKO (Данія) згідно їх рекомендацій. Коротко методика фарбування заключалась в наступному. Зрізи, призначені для імуногістохімічного дослідження, наносили на адгезивні скельця Histobond +M (Marienfild, Німеччина). Відновлення антигенності виконували в апараті DAKO PT Module у буфері High pH (DAKO, Данія) для р-53, Тривалість відновлення при температурі 98°С – 40 хвилин. Після цього виконували фарбування первинними антитілами: р-53 – моноклональні мишині антитіла клону DO-7 фірми DAKO (Данія) 30 хвилин а потім використовували вторинні антитіла зі систем DAKO FLEX+ фірми DAKO (Данія) згідно рекомендацій виробника. Після фарбуванням диамінобензидином зрізи контрастували гематоксиліном Майєра (Biognost). Забарвлені. Підрахунок кількості р– 53-позитивих клітини фронтальних зрізах головного мозку щура в трьох структурах: корі (зокрема тім'яній та грушоподібній зонах), гіпокампі та таламусі (Рис. 1), використовуючи мікроскоп Zeiss Axio Imager A.2 відео камеруAXIO Cam MRc5 та об'єктив зі збільшенням 40×, отримані зображення реєструвалось на комп'ютері. Відсоток р-53 позитивних клітин рідраховавали за допомогою автоматично програми Grafitty мікроскопа Zeiss Axio Imager A.2. в десяти окремих полях зору у певних структур мозку .

Статистичний аналіз.Для порівняння даних досліджень експериментальних груп було застосовано статистичну обробку по програмі Microsoft Exell 2010 з визначенням середньої арифметичної та стандартного відхилення та показника t-Стюдента. Різницю вважали достовірною при $P \leq 0,05$.

Результати та обговорення. При імуногістологічному фарбуванні зрізів певних структур головного мозку на виявлення р-53 позитивних клітин було встановлено, що після ЧМТ на 5 добу різко в 2-3 рази зростає кількість клітин, які експресують р -53 протеїн у всіх 3 структурах (табл. 1). Звертає на себе увагу те, що фарбувалась цитоплазма та ядра клітин і вони були різного розміру: малі, середні та великі.

Найбільша кількість р-53 позитивних клітин спостерігається в корі -32,4%, тоді як гіпокампальних та таламічних зонах мозку було їх менше відповідно 27-28%.(табл. № 1). Р-53 позитивні кліти-



1. 2.

Рис. 1. Імуногістологічне визначення р-53 позитивних клітин на зрізах гіпокампу головного мозку щурів

1. Р-53– позитивні клітини у гіпокампі інтактиних тварин, 2 – Р-53– позитивні клітини у гіпокампі на 5добу після ЧМТ,(Примітка: 1. на фото № 2 видно ,що р-53 позитивні клітини коричневого кольору різного розміру з ядерним та цитоплазменим фарбуванням.

2. Клітинна структура гіпокампа (фото № 2) у тварин після ЧМТ пошкоджена при порівняні з гіпокампом інтактних тварин).

ни з пофарбованою цитоплазмою спостерігались частіше в корі та гіпокампі (рис №1) що, можливо, свідчить про те, що після ЧМТ більше пошкоджується кора головного мозку куди була спрямована травма і де раніше і швидше,як свідчать літературні джерела, проявляються ознаки апоптозу та некрозу клітин [10]. Проведені дослідження показують, що після ЧМТ в головному мозку, особливо в коркових структурах реєструється велика кількість р-53 позитивних клітин неоднакового розміру, а це може свідчити, що апоптичні процеси після ЧМТ, розвиваються в різних типах нервових клітин, а саме нейронах, гліальних, мікрогліальних та мікросудинних клітинах, що співпадає з даними літературних джерел [2; 6; 9].

Введення тваринам через 24 голини після ЧМТ кондиційних середовищ, отриманих з культури ембріональних нервальних клітин приводило до зниження кількості р-53 позитивних клітин у всіх ділянках мозку,які досліджувались (табл. 1) Так, 3-х кратне введення КС із клітин, що прикріплялись до пластику в чашці Петра (ОКС) викликало вірогідне зниження кількості р-53 клітин в корі та таламусі ($p<0,05$). Кількість таких клітин у гіпокампі теж зменшувалась суттєво, але не вірогідно ($p=0,092$). Звертає на себе увагу те, що в корі кількість р-53 позитивних клітин зменшувалась на третину, тоді як в таламусі та гіпокампі лише на 15-17%.

Введення тваринам з ЧМТ КС, отриманої з неадгезивної фракції ембріональних клітин мозку (НОКС) викликало вірогідне зниження числа р-53 позитивних клітин в усіх структурах мозку, які досліджувались. Найбільш суттєво зменшувалась кількість таких клітин в гіпокампі на 41%, а це вказує на те, що це середовище здатне, більше гальмувати розвиток апоптозу з різних структурах мозку.

Кондиційне середовище від різних стовбурових культур клітин, особливо, мезенхімальних стовбурових клітин та ембріональних клітин, як відомо, мають нейропротекторну, протизапальну, та стимулюючу нейрогенез та імунолмодулюючу дію, в тому числі зменшують апоптичні процеси після ЧМТ [10; 11]. Механізм дії кондиційних середовищ при різній патології в тому числі і при ЧМТ до кінця невідомий і його пов'язують з присутністю в цих середовищ різних трофічних чинників, факторів росту, РНК та екзосом [14; 15]. Не виключено, по-перше, що ці кондиційні середовища культур фетальних нейтральних клітин мозку, де знаходиться велика кількість стовбурових нервових клітин та їх прогеніторів [24] містять гуморальні чинники, які гальмують апоптоз нервових клітин після ЧМТ. По-друге, дослідження рівня р-53 позитивних клітин після ЧМТ та її корекції кондиційними середовищами показало, що апоптоз нервових клітин є поступово зростаючим динамічним процесом, який навіть після його індукції під час ЧМТ можна загальмувати на 30-40% через 24 години після травми введенням кондиційних середовищ.

Конкретний механізм дії трофічних факторів ,які продукуються фетальними та стовбуровими клітинами до кінця ще не відомий, важливе інше, що деякі ланки патогенезу ЧМТ, а саме після травматичний апоптоз нервових клітин можна корегувати за допомогою збагачених трофічними чинниками поживними середовищами де культивувались стовбурові клітини. Механізм дії кондиційних середовищ може бути різним,а саме, направленим на пряму зупинку апоптозу у конкретної «пошкодженої» клітини чи блокувати дію різних апоптичних чинників на здорову нервову клітину або, навпаки, стимулювати репарацію та відновлення уже пошкоджених клітин, але все потребує подальших досліджень.

Висновки.

1. На 5 добу після ЧМТ у корі головного мозку, гіпокампі та таламусі щурів виявляється значне збільшення кількості р53-позитивних клітин,що свідчать про наявність апоптозу нервових клітин після травми.

У корі головного мозку визначався більший відсоток р53-позитивних клітин ніж у підкоркових структурах, таких як гіпокамп та таламус

2. Введення кондиційних середовищ культур фетальних клітин головного мозку на 2,3,4 добу щурам після ЧМТ визивало зменшення кількості р-53-позитивних клітин як у корі, гіпокампі та таламусі на 5 добу після травми.

3. Вірогідної різниці у гальмівній дії двох різних кондиційних середовищ (НОКС і ОКС) на апоптичні процеси в головному мозку щурів після ЧМТ не було виявлено. Дещо НОКС мало більш ніж ОКС гальмівну дію на апоптоз в гіпокампі, що може свідчити про наявність у цих середовищах біологічно активних гуморальних чинників склад та механізм дії яких може залежить від методу отримання, а це потрібує подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Clark R.S., Kochanek P.M., Watkins S.C., Chen M., Dixon C.E., Seidberg N.A., Melick J., Loeffert J.E., Nathaniel P.D., Jin K.L., Graham S.H. Caspase-3 mediated neuronal death after traumatic brain injury in rats. J. Neurochem. 2000 Feb;74(2):740-53. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.740740.x. PMID: 10646526.
2. Wang D.B., Kinoshita C., Kinoshita Y., Morrison R.S. P-53 and mitochondrial function in neurons. Biochim Biophys Acta. 2014 Aug;1842(8):1186-97. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.12.015. PMID: 24412988; PMCID: PMC4074561.
3. Beer R, Franz G, Schöpf M, Reindl M, Zelger B, Schmutzhard E, Poewe W, Kampfl A. Expression of Fas and Fas ligand after experimental traumatic brain injury in the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 2000 Apr;20(4):669-77. doi: 10.1097/00004647-200004000-00004. PMID: 10779011.
4. Clark R.S., Kochanek P.M., Adelson P.D., Bell M.J., Carcillo J.A., Chen M., Wisniewski S.R., Janesko K., Whalen M.J., Graham S.H. Increases in bcl-2 protein in cerebrospinal fluid and evidence for programmed cell death in infants and children after severe traumatic brain injury. J Pediatr. 2000 Aug;137(2):197-204. doi: 10.1067/mpd.2000.106903. PMID: 10931412.
5. Shao X., Yang X., Shen J., Chen S., Jiang X., Wang Q., Di Q. TNF-α-induced p53 activation induces apoptosis in neurological injury. J. Cell. Mol. Med. 2020 Jun;24(12):6796-6803. doi: 10.1111/jcmm.15333. PMID: 32344470; PMCID: PMC7299703.

6. Conti A.C., Raghupathi R., Trojanowski J.Q., McIntosh T.K. Experimental brain injury induces regionally distinct apoptosis during the acute and delayed post-traumatic period. J. Neurosci. 1998 Aug;18(15):5663-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-15-05663.1998. PMID: 9671657; PMCID: PMC6793063.
7. Wawryk-Gawda E., Chylińska-Wrzos P., Lis-Sochocka M., Chłapek K., Bulak K., Jędrych M., Jodłowska-Jędrych B. P53 protein in proliferation, repair and apoptosis of cells. Protoplasma. 2014 May;251(3):525-33. doi: 10.1007/s00709-013-0548-1. PMID: 24043441; PMCID: PMC3997830.
8. Plesnila N., von Baumgarten L., Retiounskaia M., Engel D., Ardeshiri A., Zimmermann R., Hoffmann F., Landshamer S., Wagner E., Culmsee C. Delayed neuronal death after brain trauma involves p53-dependent inhibition of NF-kappaB transcriptional activity. Cell Death Differ. 2007 Aug;14(8):1529-41. doi: 10.1038/sj.cdd.4402159. PMID: 17464322.
9. Morrison R.S., Kinoshita Y. The role of p53 in neuronal cell death. Cell Death Differ. 2000 Oct;7(10):868-79. doi: 10.1038/sj.cdd.4400741. PMID: 11279532.
10. Lisaniy M.I Clinical therapy for experimental craniocerebral trauma // Ukr. neurosurgical journal 2020, 26, (2), 5.
11. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. Lancet Neurol. 2002 Jun;1(2):92–100. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00040-6. PMID: 12849513.
12. Xiong Y., Mahmood A., Chopp M. Emerging potential of exosomes for treatment of traumatic brain injury. Neural Regen Res. 2017 Jan;12(1):19–22. doi: 10.4103/1673-5374.198966. PMID: 28250732.
13. Chen X., Katakowski M., Li Y., Lu D., Wang L., Zhang L., Chen J., Xu Y., Gautam S., Mahmood A., Chopp M. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production. J Neurosci Res. 2002 Sep;69(5):687-91. doi: 10.1002/jnr.10334. PMID: 12210835.
14. Xin H., Li Y., Cui Y., Yang J.J., Zhang Z.G., Chopp M. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Nov;33(11):1711-5. doi: 10.1038/jcbfm.2013.152. PMID: 23963371; MCID: PMC3824189.
15. Zhang Y., Chopp M., Zhang Z.G., Katakowski M., Xin H., Qu C., Ali M, Mahmood A., Xiong Y. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury. Neurochem Int. 2017 Dec;111:69-81. doi: 10.1016/j.neuint.2016.08.003. PMID: 27539657; PMCID: PMC5311054.
16. Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Katakowski M., Xin H., Mahmood A., Xiong Y. Effect of exosomes derived from multipluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. J Neurosurg. 2015 Apr;122(4):856-67. doi: 10.3171/2014.11.JNS14770. PMID: 25594326; PMCID: PMC4382456.
17. Romanova G.A., Shakova F.M., Parfenova A.L. Simulation of traumatic brain injury. Pathological physiology and experimental therapy. 2015;59(2): 112-115. Russian. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.02.112–115
18. Beloshytskiy V.V. The principles of experimental traumatic brain injury modelling. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2008;4:9-15. Russian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2008_4_4
19. Zozulya Yu A., Lisyany NI, ed. Neurogenic differentiation of stem cells. Kyiv; 2005. Chapter 8, Changes in neural stem cells in ontogenesis and in pathology of the central nervous system; P. 175–198. Russian.

Ринжук Л. В.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету

Ринжук В. Є.
кандидат медичних наук,
медичний директор
КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ БЕЗСИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ З УРАХУВАННЯМ ЗМІН СТАНУ ПРОЗАПАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК

Анотація: Проведено оцінку клінічної ефективності запропонованого комплексу лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних із у зрівнянні з загальноприйнятим лікуванням. Встановлено позитивний вплив комплексного лікування з поєднанням антибактеріальної терапії та пробіотика з антисептичною дією Лекрану, про що свідчить відсутність рецидивів безсимптомної бактеріурії та випадків виникнення гестаційного пієлонефриту у вагітних, котрі мали ознаки «прозапального напруження», зміни структурного індексу нирки та показників ниркового кровотоку у зрівнянні з традиційної терапією даного ускладнення.

Аннотация: Проведено оценку клинической эффективности предложенного комплекса лечения бессимптомной бактериурии у беременных в сравнении с общепринятым лечением. Установлено положительное влияние комплексного лечения с комбинацией антибактериальной терапии и пробиотика с антисептическим действием Лекрана, о чем свидетельствует отсутствие рецидивов бессимптомной бактериурии и случаев возникновения гестационного пиелонефрита у беременных, у которых имели место признаки «провоспалительного напряжения», изменения структурного индекса почки и показателей почечного кровотока, в сравнении с традиционной терапией даного осложнения.

Summary: The evaluation of the clinical effectiveness of the proposed complex of treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women with in comparison with the generally accepted treatment is carried out. The positive effect of complex treatment with a combination of antibacterial therapy and probiotics with antiseptic action of Lecran was established, as evidenced by the absence of recurrences of asymptomatic bacteriuria and cases of gestational pyelonephritis in pregnant women who showed signs of "pro-inflammatory stress", changes in the structural index of the kidney and renal blood flow in comparison with traditional therapy of this complication.

Вступ. Екстрагенітальна патологія, як фоновий стан, на якому перебігає вагітність, з кожним роком зростає як по частоті, так і по різноманіттю нозологічних форм, створюючи серйозні проблеми у виношуванні вагітності та перебігу гестаційного і пологового процесу [2; 5]. Безсимптомна бактеріурія (ББ) – це стан, коли, за відсутності симптомів інфекції сечових шляхів, із сечі, взятої без катетера, висівають 10^5 або більше колоній будь-якого мікроорганізму в 1 мл [1]. Особливого значення ця проблема набуває у вагітних, оскільки створює серйозну загрозу для здоров'я матері і плода.

Дані проведених нами на попередніх етапах досліджень прозапальної ланки цитокінового статусу вагітних із безсимптомною бактеріурією [4], а також оцінки показників ультразвукових характеристик нирок та ниркового кровотоку [3], чітко вказують на те, що зазначені зміни так званого «прозапального напруження» мають місце лише у 39,78% вагітних із ББ, а у інших 60,22% означені показники не відрізняються від таких у когорті практично здорових вагітних.

Тому **метою** дослідження стало оцінити клінічну ефективність диференційованого підходу до комплексного лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних з урахуванням змін прозапальної ланки імунітету, стану нирок, ниркового кровотоку.

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації означеної мети нами відібрана когорта пацієнток з безсимптомною бактеріурією, яка методом простої рандомізації була розподілена на наступні групи: I групу склали вагітні із ББ (46 пацієнток), яким проводилось традиційне лікування даного ускладнення (антибіотикотерапія з вибором препарату за даними антибіотикограми протягом 5 діб). Ця група була розподілена на дві підгрупи: Ia – 18 вагітних з ББ, які мали зміни у показниках системи факторів прозапального імунітету, структурному індексі та допплерометрії ниркових артерій; Ib – 28 вагітних із ББ, у яких зазначені вище параметри не відрізнялися від практично здорових вагітних. До II групи порівняння (всього 47 пацієнток) увійшли вагітні з ББ, котрим проводилось запропоноване нами комплексне диференційоване лікування. Ця група за аналогічним принципом була розподілена на підгрупи: IIa – 19 вагітних з ББ, які мали зміни в показниках системи факторів прозапального імунітету, структурному індексі та допплерометрії ниркових артерій, і яким призначалась антибактеріальна терапія в поєднанні з Лекраном (з першого дня антибіотикотерапії протягом 14 днів по 2 капсули двічі на добу під час або після їжі); IIb – 28 вагітних з ББ, у яких зазначені вище параметри не відрізнялися від практично

здорових вагітних і яким була призначена монотерапія препаратом Лекран за наведеною вище схемою. III групу обстеження (контроль) склали 37 практично здорових вагітних. Контроль ефективності щодо санації сечовивідних шляхів проводили бактеріологічним методом через 2 тижні після завершення лікування та щомісячно до завершення вагітності. Клінічну ефективність запропонованого лікування оцінювали за аналізом перебігу вагітності, пологів та оцінкою стану немовлят при народженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший бактеріологічний контроль, що був проведений через 2 тижні після лікування, визначив повну санацію сечовивідних шляхів у всіх групах та підгрупах обстежених пацієнток. Однак, при аналізі результатів другого бактеріологічного контролю (через 1 місяць) виявлені певні особливості. У вагітних Ia та Ib підгруп констатовано рецидив безсимптомної бактеріурії: у 3 пацієнток Ia підгрупи (16,67±1,92%) та у 5 пацієнток Ib підгрупи (17,85±1,52%), що було приводом для призначення повторного курсу антибактеріальної терапії зі зміною антибактеріального засобу. Також 2 випадки рецидиву мали місце у вагітних підгрупи IIb (7,14±1,75%). При наступних бактеріологічних дослідженнях сечі мав місце один випадок третього рецидиву у пацієнтки з підгрупи Ib, який після проведення вже третього курсу лікування завершився санацією сечовивідних шляхів.

Щодо розвитку гестаційного пієлонефриту як варіанту найбільш несприятливого перебігу безсимптомної бактеріурії, то дане ускладнення мало місце у 4 вагітних з підгрупи Ia (22,22±1,76%) і не ускладнювало перебіг вагітності у всіх інших групах та підгрупах порівняння.

Аналіз даних щодо подальшого перебігу вагітності у пацієнток визначених груп обстеження встановив, що за переважною більшістю ускладнень гестаційного процесу зазначені групи вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$). Виключення склала частота плацентарної дисфункції, яка в 1,76 раза частіше траплялась у вагітних підгрупи Ia (33,33±1,36% проти 18,92±1,19%, $p<0,05$) та в 1,70 раза – у вагітних підгрупи Ib (32,14±1,30% проти 18,92±1,19%, $p<0,05$) у зрівнянні з контролем. Також у вагітних підгрупи Ia вірогідно частіше у зрівнянні з контролем траплялися багатоводдя (22,22±1,76% проти 10,81±1,46%, $p<0,05$), синдром затримки росту плода (27,78±1,38% проти 10,81±1,46%, $p<0,01$) та передчасний розрив плодових оболонок (22,22±1,76% проти 10,81±1,46%, $p<0,05$). Частота СЗРП вірогідно частіше зустрічалася також у вагітних підгрупи Ib, перевищуючи показник у групі контролю в 2,31 раза ($p<0,05$).

Аналіз даних про результати завершення вагітності у пацієнток груп обстеження виявив наступне. Якщо за питомою часткою термінових пологів визначені нами групи порівняння вірогідно не відрізнялись, то щодо частоти передчасних пологів даний показник перевищував відповідний йому контрольний практично у 2 рази (22,22±1,76% проти 10,81±1,46%, $p<0,05$) у підгрупі Ia та мав тенденцію до зростання у всіх інших підгрупах порівняння, найбільш суттєво – у підгрупі Ib.

Щодо перебігу пологового процесу в обстежених пацієнток, то не зважаючи на різноманіття ускладнень та втручань у пологах, вірогідної різниці за даними показниками між групами порівняння не було констатовано.

Усі немовлята груп порівняння народилися живими. У контрольній групі одна дитина загинула антенатально у зв'язку з внутрішньоутробною асфіксією, викликаною передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. За частотою народження недоношених дітей вірогідно переважала підгрупа Ia, у якій даний показник перевищував контрольний в 2,5 раза (26,32±1,58% проти 10,53±1,44%, $p<0,01$). Останній факт, звичайно, корелює з показником передчасних пологів у даній підгрупі, а той, в свою чергу, - з частотою виникнення гестаційного пієлонефриту у даної категорії вагітних.

Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-ій та 5-ій хвилинах у всіх групах обстеження вірогідно не відрізнялась Що ж до побального розподілу немовлят груп дослідження, то перевагу серед новонароджених у підгрупі Ia мали ті, що народилися з порушеннями ранньої післяпологової адаптації (з оцінковими межами 6-7 балів за Апгар). Крім того, дана когорта немовлят підгрупи Ia чисельно тенденційно перевищувала відповідні їм у інших підгрупах порівняння та в 1,82 раза перевищила показник групи контролю (52,63±0,53% проти 28,94±1,05%, $p<0,05$). Відповідно, суттєво чисельно нижчою у цій підгрупі була і когорта немовлят, що народилися в задовільному стані (8-10 балів за Апгар) – в 1,79 раза (36,85±1,18% проти 65,80±0,91%, $p<0,05$). У групах порівняння була намічена чітка тенденція до зниження масоворостових параметрів новонароджених, щоправда в жодному випадку ця різниця не сягала меж вірогідності у порівнянні з контрольною.

Таким чином, вивчення клінічної ефективності запропонованого нами диференційованого підходу до комплексного лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних дало змогу зробити нам наступні висновки:

1. Прослідковується позитивний вплив комплексного лікування з поєднанням антибактеріальної терапії та пробіотика з антисептичною дією Лекрану, про що свідчить відсутність рецидивів безсимптомної бактеріурії та випадків виникнення гестаційного пієлонефриту у вагітних, котрі мали ознаки «прозапального напруження», зміни структурного індексу нирки та показників ниркового кровотоку у зрівнянні з традиційної терапією даного ускладнення.

2. У вагітних з безсимптомною бактеріурією, у яких показники цитокінового статусу, структурного індексу нирки та допплерометрії ниркового кровотоку не відрізнялися від практично здорових вагітних, застосування Лекрану в якості монотерапії є більш ефективним, ніж традиційна антибактеріальна терапія, що базується на частоті рецидивів ББ у зазначеної когорти пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»».
2. Ринжук Л.В. Безсимптомна бактеріурія:сучасні погляди на механізми колонізації сечовивідних шляхів під час вагітності / Л.В.Ринжук //Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 16, № 2(62). – 108–110.
3. Ринжук Л.В. Структурно-функціональні особливості нирок та ниркового кровотоку у вагітних з безсимптомною бактеріурією / Л.В.Ринжук, В.Є.Ринжук //Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна медицина в умовах сучасності». – Дніпропетровськ, 2017. – С. 75–77.
4. Ринжук Л.В. Прозапальний цитокіновий статус у вагітних з безсимптомною бактеріурією / Л.В. Ринжук, В.Є.Ринжук, М.Д.Гресько //Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття». – Київ, 2017. – С. 68–69.
5. Graham J.C. Analisis of E.coli strains causing bacteriuria during pregnancy:selection for stains that do not express tyre 1 fimbriae / J.C.Graham, J.B.Leathert //Infec.Immun. – 2019. – Vol. 69, N 2. – P. 794–799.

Степанчук В. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії
Буковинського державного медичного університету

ФІТОЗАСОБИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИГЕЛЬМІНТНУ АКТИВНІСТЬ

Анотація: Стаття присвячена аналізу літературних та інших інформаційних джерел, в яких описуються дикорослі та культивовані лікарські рослини України з антигельмінтною дією.

Аннотация: Статья посвящена анализу литературных и других информацинных источников, в которых описываются дикоростущие и культивируемые лекарственные растения Украины с антигельминтным действием.

Summary: The work is dedicated to the analysis of literature and other information sources, which describe wild and cultivated medicinal plants of Ukraine with anthelmintic action.

Вступ. За інформацією, що оприлюднила ВООЗ, кожна людина нашої планети упродовж свого життя хворіє, причому неодноразово, на різні паразитарні захворювання. Така ж ситуація стосується й нашої країни. Тут за останні роки суттєво збільшилася кількість людей, які страждають від патогенного впливу паразитів [1, 2, 3].

Зокрема, виявлено, що кожний третій житель України заражений паразитичними червами – гельмінтами, які належать до типу Плоскі черви або до типу Круглі черви та чинять різні форми несприятливої дії на різні системи органів людини. Наслідками такого впливу є порушення метаболізму, розвиток авітамінозу, зниження апетиту та зменшення маси тіла людини, а також, що є зараз особливо небезпечним за умов пандемії коронавірусу в Україні, – суттєве зменшення опірності організму до несприятливих чинників довкілля [4].

Гельмінти можуть паразитувати в усіх органах і тканинах людини, а від зараження ними не застрахований ніхто: брудні руки, немиті овочі та фрукти, неправильно приготовлені страви з м'яса та риби і навіть гра з домашнім улюбленцем можуть влаштувати вам неприємний сюрприз. Найбільш часто у людини трапляються аскариди, гострики і волосоголовці [5].

Сучасній медицині відома велика кількість синтетичних препаратів з антигельмінтною дією: пірантел, нафтамон, декарис, бантенол, ванквін, фенасал та багато інших. На жаль, ці та інші подібні до них препарати можуть викликати низку побічних ефектів: нудота, блювання, біль в епігастрії, діарея, головний біль тощо. У зв'язку з цим сьогодні все більшої актуальності та популярності набуває лікування гельмінтозів людини препаратами, виготовленими з рослинної сировини [4].

Антигельмінтні фітозасоби відіграють роль етіотропних препаратів за умов, коли є протипоказання для застосування синтезованих сполук, а також у випадках слабкої чутливості збудників до синтетичних хіміотерапевтичних засобів [6].

Мета роботи. Аналіз літературних та інших інформаційних джерел, в яких висвітлюються антигельмінтні властивості лікарських рослин, що поширені в Україні.

Основна частина. За результатами проведеного нами аналізу різноманітних літературних та інших інформаційних джерел було з'ясовано, що антигельмінтні властивості достовірно відомі для 35 видів рослин дикорослої та 17 видів культивованої флори України.

Зокрема, найбільш виражену антигельмінтну дію виявляють такі дикорослі рослини: аїр тростиновий (*Acorus calamus*), авран лікарський (*Gratiola officinalis*), аконіт дібровний (*Aconitum nemorosum*), береза бородавчаста (*Betula pendula*), валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*), звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), золототисячник малий (*Centaurium erythraea*), копитняк європейський (*Asarum europaeum*), материнка звичайна (*Origanum vulgare*), морква дика (*Daucus carota*), оман високий (*Inula helenium*), папороть чоловіча (*Dryopteris filix-mas*), парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*), паслін солодко-гіркий (*Solanum dulcamara*), перстач сріблястий (*Potentilla argentea*), пижмо звичайне (*Tanacetum vulgare*), полин гіркий (*Artemisia absinthium*), полин звичайний (*Artemisia vulgaris*), сокирки польові (*Consolida regalis*), тирлич жовтий (*Gentiana lutea*), цибуля ведмежа (*Allium ursinum*), щавель кінський (*Rumex confertus*), ясен звичайний (*Fraxinus excelsior*) та деякі інші [3, 7, 8, 9, 10].

Серед культивованих лікарських рослин, які є ефективними у боротьбі з паразитичними червами, у проаналізованих інформаційних джерелах найчастіше згадуються такі види: гарбуз звичайний (*Cucurbita pepo*), гісоп лікарський (*Hyssopus officinalis*), горіх волоський (*Juglans regia*), гранатник звичайний (*Punica granatum*), коріандр посівний (*Coriandrum sativum*), морква посівна (*Daucus sativus*), полин лікарський (*Artemisia abrotanum*), рута садова (*Ruta graveolens*), туя західна (*Thuja occidentalis*), цибуля городня (*Allium cepa*), чабер садовий (*Satureja hortensis*), часник городній (*Allium sativum*), чебрець звичайний (*Thymus vulgaris*), чорнушка посівна (*Nigella sativa*) тощо [3, 7, 8, 9, 10].

Антигельмінтна активність згаданих вище та інших видів лікарських рослин зумовлена наявністю в їхньому складі різних груп біологічно активних речовин: терпенів, фенольних та

нітрогеновмісних сполук (насамперед, сапонінів, глікозидів, флавоноїдів, танінів, алкалоїдів). Антигельмінтний ефект рослинних компонентів пов'язаний передусім з їх негативним впливом на процеси травлення паразитичних червів, їх рухливість, ріст та розмноження [3; 11; 12; 13].

Глистогінні трави зазвичай мають яскраво виражений гіркий або пекучий, гострий смак. Трав'яні збори від гельмінтів бувають надзвичайно різноманітні за складом. Але сировина якої рослини стане найкращими ліками від паразитів – залежить від індивідуальних особливостей кожної людини і рекомендацій лікаря [5].

У медицині для боротьби з гельмінтами найчастіше із фітопрепаратів використовують настій із квіток пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*). До хімічного складу цієї рослини входить природна гіркота туйон, гіркоти (танацетін), камфора, борнеол, дубильні речовини, ефірна олія. Вчені довели, що саме туйон (кетон d-β-туйон) має добре виражені глистогінні властивості. Зокрема, пижмо використовують для лікування аскаридозу, ентеробіозу та опісторхозу [14].

Для приготування лікувального засобу з цієї рослини треба відсипати 1 столову ложку квіток, залити склянкою окропу, поставити на водяну баню і тримати упродовж 15 хвилин. Після чого відвар настоюють ще 45 хвилин до повного охолодження, проціджують, залишки трави віджимають. До отриманого об'єму доливають стільки кип'яченої води, щоб в результаті вийшло 200 мл рідини. Дорослим пацієнтам рекомендовано випивати по столовій ложці настою за 15 хвилин до прийому їжі тричі на добу. Стосовно дітей, ефективну дозу проти паразитів їм повинен призначити лікар [15].

Фітопрепаратом широкого спектру дії є лікарська рослинна сировина кропиви дводомної (*Urtica dioica*). Доведено, що вона здатна впливати на різних стадіях розвитку на такі гельмінти, як аскарида людська, ехінокок, легеневий сисун, анкілостома тощо. Ті сполуки, що входять до складу кропиви, суттєво пригнічують життєдіяльність паразитів [14].

Трав'яний протипаразитарний відвар із кропиви готується за такою схемою: у склянці окропу запарюють дві великі ложки подрібнених листків рослини. Засобу дають постояти упродовж півгодини, а потім приймають. Отриманий об'єм напою випивають за три прийоми [16].

В якості антигельмінтного засобу використовують й звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), найчастіше його сировину вживають у складі зборів разом з материнкою (*Origanum vulgare*). Протипаразитарні властивості звіробою виявляються переважно у шлунково-кишкового тракту та в органах дихальної системи людини. Доведено, що за допомогою цієї рослини можна позбавитися значної кількості гельмінтів різних систематичних груп [14].

У боротьбі з паразитичними червами також часто застосовують насіння гарбуза звичайного (*Cucurbita pepo*). Воно вважається сировиною для безпечних (нетоксичних) і доволі надійних протигельмінтних препаратів. У цієї рослини антигельмінтною дією володіє речовина кукурбітин. Вона являє собою рослинну отруту, яка є нешкідливою для людини, але є небезпечною для гельмінтів. Особливо згубним є вплив кукурбітину на паразитичних плоских червів, які належать до класу Стьожкові черви, а також на представників нематод [14].

Коли ця речовина потрапляє усередину тіла паразита, вона різко змінює його рухову активність. Кукурбітин спочатку викликає розслаблення м'язів гельмінтів, а потім повністю паралізує їх здатність скорочуватися. У результаті через виникнення перистальтичних хвиль паразит вилучається з організму хазяїна. Насіння гарбуза, на відміну від синтетичних засобів, є не тільки ефективною, але й повністю безпечною для людини сировиною протигельмінтної дії [14].

Для дорослої людини призначається вживати на голодний шлунок, як правило, 300 грамів насіння гарбуза. У тому разі, якщо людина не може з'їсти всю порцію за один раз, можна спожити її дрібними порціями упродовж однієї години. Через 4 години необхідно прийняти проносне, а ще через півгодини хворому потрібно зробити очисну клізму [15].

Широке застосування в паразитології має й сировина полину гіркого (*Artemisia absinthium*). Особливо успішним є застосовування сировини цієї рослини при лікуванні таких паразитарних хвороб, як опісторхоз, аскаридоз, ентеробіоз [14].

Антипаразитний лікувальний відвар напій з полину готується наступним чином: на склянку окропу додають чайну ложку рослинного засобу і настоюють упродовж двох годин. Відвар рекомендується приймати у ранкові та вечірні години на голодний шлунок по чверті склянки. Настій з полину готують наступним чином: на склянку горілки беруть дві великі ложки рослинного продукту. Настій прибирають в темне місце на тиждень, після чого його проціджують і приймають по п'ятнадцять крапель вранці й увечері [16].

Як правило, для більшого лікувального ефекту препарати полину приймають у комплексі із сировиною, одержаною з інших рослин з антигельмінтною дією – багном, березою, горіхом волоським, звіробоєм, лепехою, пижмом, тирличем, чистотілом тощо [14].

Рослиною, яка не тільки покращує загальний стан організму, але й має відмінні глистогінні властивості, є льон звичайний (*Linum usitatissimum*). Найчастіше ця лікарська рослина використовується для виготовлення киселю, який позитивно впливає на самопочуття. Клізми із льняної олії мають добре виражений антигельмінтний ефект, а насіння рослини очищає шлунково-кишковий тракт і допомагає при розладах [5].

Попередити паразитарну інвазію, а також вивести паразитичних червів з організму людини допомагає звичайний часник (*Allium sativum*), якщо щодня з'їдати по одному зубчику овоча. У цьому випадку немає необхідності жувати часник на

голодний шлунок, цілком достатньо додавати подрібнений продукт в кулінарні страви [15].

Ще однією ефективною рослиною проти гельмінтів є імбир садовий (*Zingiber officinale*). Її корінь добре допомагає вивести з організму людини гостриків, аскарид та деяких інших гельмінтів. Причому можна не готувати лікарські засоби з імбиром, а просто слід додавати його у свій раціон. Добова доза препарату, яка буде ефективна проти гельмінтів, – половина чайної ложки подрібненого кореня рослини.

Кухонна приправа, яка широко застосовується для лікування паразитарних хвороб у людей – розмарин лікарський (*Rosmarinus officinalis*). Ця рослина відрізняється солодкуватим і камфорним ароматом, який нагадує запах сосни. Зазвичай застосовують надземну частину рослини, для виведення паразитів потрібно щодня вживати по половині чайної ложки [15].

Насамкінець зауважимо, що лікуватися травами від гельмінтозів не рекомендується дітям до 12 років, матерям-годувальницям, вагітним жінкам, людям із хворобами нирок та шлунково-кишкового тракту, а також хворим на туберкульоз [5].

Незважаючи на відносну безпеку подібної фітотерапії, пити будь-які відвари або вживати збори трав без відповідних рецептів лікаря не можна. У більшості протиглистяних трав активними складниками є токсичні речовини, передозування яких може призвести до несподіваних і неприємних наслідків. Тільки лікар відповідного фаху і результати аналізів допоможуть конкретній людині точно визначити, який засіб і в якій кількості буде для неї найбільш безпечним та ефективним [5].

Висновок. Лікарські препарати, одержані із рослин з антигельмінтною дією, мають суттєві переваги над синтетичними аналогами: доступність, ефективність, невисока вартість, відносна безпечність тощо, але їх вживати можна лише за призначенням та за доглядом лікаря.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бодня Е.И. Проблема паразитарных болезней в современных условиях / Е.И. Бодня // Сучасні інфекції. – 2009. – №1. – С. 41–44.
2. Медицинская паразитология: Учебное пособие / Под ред. Н.В. Чебышева. – 2012. – 304 с.
3. Дубінін С.І. Антигельмінтні властивості лікарських рослин / С.І. Дубінін, О.В. Клепець, О.Б. Рябушко та ін. Клінічна та експериментальна патологія. – 2020. – Т.19, № 3 (73). – С. 177–184.
4. Мнушко З.Н. Заболеваемость гельминтозами и обеспеченность населения лекарственными средствами для их лечения / З.Н. Мнушко, Ю.В. Попова // Провизор. – 2006. – № 3. – С. 3–6.
5. Трави від глистів та паразитів у людини: збори, кому не можна. URL: https://medicin.in.ua/travy-vid-glystiv-ta-parazytiv-u-lyudyny-zbory-komu-ne-mozhna.html (дата звернення 07.05.2021).
6. Юлиш Е.И. Клиника, диагностика, лечение и профилактика гельминтозов у детей / Е.И. Юлиш // Новости медицины и фармации. – 2011. – №11-12. – С. 371–372.
7. Большая энциклопедия лекарственных растений / Гл. ред. Г.А. Непокойчицкий. – М.: ООО Изд. дом «АНС». – 2006. – 960 с.
8. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко, А.С. Кцанян. – Харьков: Диса плюс, 2016. – 540 с.
9. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Під ред. академіка А.М. Гродзінського. – Київ: Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
10. Лекарственные растения Украины / Ивашин Д.С., Катина З.Ф., Рыбачук И.З. и др. – К.: Урожай, 1978. – 320 с.
11. Jain P. Anthelmintic potential of herbal drugs / P. Jain, S. Singh, S.K. Singh at al. // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. – 2013. – Vol. 2 (3). – P. 412–427.
12. Liu L. Antiparasitic drugs / L.X. Liu, P.F. Weller. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334 (18). – P. 1178-1184.
13. Sandhya S. Herbs used for brain disorders / S. Sandhya, K.R. Vinod, S. Kumar // Hygeia J. D. Med. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 38–45.
14. Куц Н.О. Огляд лікарських рослин з антигельмінтною та протипаразитарною активністю / Н.О. Куц, Н.А. Гербіна // Матер. III Міжнар. наук.-практ. internet-конф. «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин». Харків, 26-28 листопада 2018 р. – Харків: Видавництво НФаУ, 2021. – С. 125–126.
15. Глистогінні трави: народні засоби і антигельмінтні збори для людини / URL: https://moezdorovia.com.ua/glistognn-travi-narodn-zasobi-antigelmntn-zbori-dlya-lyudini (дата звернення 07.05.2021).
16. Протипаразитарні трави для людини широкого спектру дії. URL: https://ihealth.in.ua/parasites/therapy-parasites/protiparazitarni-travi-dlia-ludini-shirokogo-spektry-diyi.html (дата звернення 07.05.2021).

НОТАТКИ

Наукове періодичне видання

Південноукраїнський медичний науковий журнал

29 квітень 2021

Підписано до друку 29.04.2021 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 4,18.
Тираж 300 прим. Зам. 2904-21.

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