

Том 6, №4

ISSN 2309-2394/eISSN 2310-2209

<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

The Journal of Clinical and Experimental Medical Research

JC&EMR

Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень



© Сумський державний університет

*Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine
Министерство образования и науки Украины*

***Журнал клінічних та експериментальних
медичних досліджень
Науковий журнал***

***Journal of Clinical and Experimental Medical Researches
Scientific Journal***

***Журнал клинических и экспериментальных
медицинских исследований
Научный журнал***

Том 6 № 4' 2018

*Заснований у 1994 році
Founded in 1994
Основан в 1994*

*Суми Сумський державний університет
Sumy Sumy State University
Сумы Сумский государственный университет*

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 7 від 13.12.2018 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Україна

The address of the editorial board:

2, R.-Korsakova St., Sumy, 40007
Ukraine

Tel. (0542) 661-761
e-mail: JCandEMR@med.sumdu.edu.ua
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

© Сумський державний університет, 2018

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорелов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффільдський Університет, Шеффільд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Медичинський інститут, Вильнюс, Латвія;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**О. П. Колеснік, А. В. Каджоян,
С. М. Мачуський, К. О. Большакова,
Д. Є. Чернявський**

ПЕРЕВАГИ ПОРТ-СИСТЕМ В ПОРІВНЯННІ
З РІЗНИМИ МЕТОДАМИ ДОВГОТРИВАЛОГО
ВЕНОЗНОГО ДОСТУПУ В ОНКОЛОГІЇ

346

**А. В. Ковчун, В. В. Кмыта, А. М. Бондаркова,
Л. Н. Приступа**

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

359

LITERATURE REVIEW

**A. P. Kolesnik, A. V. Kadzhoian,
S. M. Machuskhiy, K. O. Bolshakova,
D. Ye. Cherniavskiy**

ADVANTAGES OF PORT-SYSTEMS
COMPARED WITH VARIOUS METHODS OF
LONG-TERM VENOUS ACCESS IN ONCOLOGY

**A. V. Kovchun, V. V. Kmyta, A. N. Bondarkova,
L. N. Prystupa**

DEVELOPMENT MECHANISMS AND
CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANEMIA IN
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

А. А. Антонів

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ НИРОК
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК
ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ
НА ТЛІ ОЖИРІННЯ, МОЖЛИВОСТІ
ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

371

А. Б. Сухарєв, Т. В. Копица

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЯ ПРИ
БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО
ВІД ДОВЖИНИ ШИЙКИ МАТКИ

382

**В. Б. Радчук, Н. В. Гасюк, П. А. Гасюк,
Р. А. Левандовський**

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КЛІТИННОГО
СКЛАДУ ЯСЕН В ДИНАМІЦІ КЛІНІЧНИХ
СПОСТЕРЕЖЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ
ОДОНТОПРЕПАРУВАННЯ ПІД
МЕТАЛОКЕРАМІЧНІ КОНСТРУКЦІЇ

389

В. В. Клапчук, В. В. Безугла, Ю. Д. Вінничук

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ
КАРДОНАТ ПРИ ЛІКУВАННІ
КАРДІОМІОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ
ХРОНІЧНИМ ФІЗИЧНИМ
ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ У СПОРТСМЕНІВ

396

CLINICAL MEDICINE

A. A. Antoniv

KIDNEY FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS
WITH CHRONIC RENAL DISEASE AND
NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN THE
BACKGROUND OF OBESITY, THERAPEUTIC
CORRECTION OPPORTUNITIES

A. Sukharev, T. Kopitsa

THE EFFICACY OF OBSTETRIC PESSARIES IN
MULTIPLE PREGNANCY DEPENDING ON THE
LENGTH OF CERVIX

**V. B. Radchuk, N. V. Hasiuk, P. A. Hasiuk, R. A.
Levandovskiy**

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE
CELLULAR COMPOSITION OF GUMS IN
CLINICAL OBSERVATIONS WITH TIME
DEPENDING ON THE TYPE OF
ODONTOPREPARATION FOR CERMET
STRUCTURES

V. Klapchuk, V. Bezugla, Yu. Vinnichuk

ASSESSMENT OF CARDONAT EFFICIENCY IN
CARDIOMYOPATHY TREATMENT AFTER
PHYSICAL OVERLOAD IN ATHLETES

А. М. Швець, Ю. М. Швець, Г. В. Коробкова-Аржаннікова		A. N. Shvets, Yu. N. Shvets, A. V. Korobkova-Arzhannikova
СТАВЛЕННЯ ДО ЗДОРОВ'Я ТА ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ СУЧАСНИХ ХАРКІВСЬКИХ ПІДЛІТКІВ	409	MODERN KHARKIV TEENAGERS' ATTITUDE TO HEALTH AND HEALTHY LIFESTYLE
І. Г. Мудренко		I. H. Mudrenko
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ХВОРИХ З ДЕМЕНЦІЯМИ, АСОЦІЙОВАНІ З СУЇЦИДАЛЬНИМ РИЗИКОМ	416	PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF BRAIN ASSOCIATED WITH SUICIDAL RISK IN PATIENTS WITH DEMENTIA
Є. Г. Педаченко, М. В. Хижняк, О. О. Потапов, Ю. С. Педаченко, О. Ф. Танасійчук, П. Красиленко, А. М. Фурман, І. Г. Васильєва, Н. Г. Чопик, Н. П. Олексенко		E. G. Pedachenko, M. V. Khyzhnyak, O. O. Potapov, Yu. E. Pedachenko, O. F. Tanasiichuk, O. P. Krasylenko, A. M. Furman, I. G. Vasylieva, N. G. Chopyk, N. P. Oleksenko
РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМИ У СПИНАЛЬНІЙ НЕЙРОХІРУРГІЇ	424	THE RESULTS OF AUTOTRANSFUSION WITH PLATELET RICH PLASMA IN SPINAL NEUROSURGERY
Є. І. Слинько, Т. А. Малишева, О. О. Потапов, Ю. В. Деркач		Ye. I. Slynko, T. A. Malysheva, O. O. Potapov, Yu. V. Derkach
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СПИННОМОЗКОВИХ НЕРВІВ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА З ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИМ ПОШИРЕННЯМ	432	PECULIARITIES OF TREATMENT OF CERVICAL SPINAL NERVE TUMORS WITH PARAVERTEBRAL EXTENSION
М. П. Мельничук		M. P. Melnychuk
ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ ПРОСТАТИЧНІЙ ІНТРА-ЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ	439	DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PROSTATE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
М. В. Гриценко		M. Hrytsenko
ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА СТАН ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ТРИВАЛО ХВОРИЮТЬ НА ПОДАГРУ	447	INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUT
В. І. Кривенко, О. І. Бородавко		V. I. Kryvenko, O. I. Borodavko
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ З ПОКАЗНИКАМИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОСТЕОПОРОЗ	453	RELATIONSHIP OF OXIDATIVE STRESS WITH THE INDICATORS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS

**ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА**

**Л. І. Гребеник, О. Ю. Смірнов,
О. О. Приходько, Л. О. Прімова**

ОЦІНЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ PBL
СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД
ЇХНЬОГО СТИЛЮ НАВЧАННЯ

460

В. М. Чумаков, О. Л. Ситнік, М. С. Линдін

ХІМІЧНА ВАГОТОМІЯ ПРИ
МОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ
ПАНКРЕАТИТІ

471

**THEORETICAL & EXPERIMENTAL
MEDICINE**

**L. I. Hrebenyk, O. Yu. Smirnov,
O. O. Prykhodko, L. O. Primova**

ESTIMATION OF PBL TECHNOLOGY BY
MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON THEIR
LEARNING STYLE

V. M. Chumakov, O. L. Sytnik, M. S. Lyndin

CHEMICAL VAGOTOMY IN EXPERIMENTAL
ACUTE PANCREATITIS

Abstract

A. P. Kolesnik,
A. V. Kadzhoian,
S. M. Machuskiy,
K. O. Bolshakova,
D. Ye. Cherniavskiy,
Zaporizhzhia State Medical University, 26, Maiakovskiy ave., 69035 Zaporizhzhia, Ukraine

ADVANTAGES OF PORT-SYSTEMS COMPARED WITH VARIOUS METHODS OF LONG-TERM VENOUS ACCESS IN ONCOLOGY

The issue of providing reliable, safe and at the same time least invasive venous access remains one of the topical issues of oncology. Installation of venous access for patients with oncological pathology is necessary for chemotherapy, blood sampling for analysis, as well as for palliative and symptomatic care for patients which has advanced stages of malignant process. Therapeutic agents can be administered in various ways: intra-arterially, intravenously, intraperitoneally. In the world of modern medicine, intravenous administration of drugs is most often used, since it provides a high rate of spread, as well as systemic action in the human body. However, not all medicinal substances are amenable to easy and safe delivery by parenteral route and, first of all, it concerns cytostatic agents. Chemotherapy has an irritating and sometimes damaging effect on the walls of peripheral vessels, and frequent blood fetuses and the introduction of parenteral chemotherapeutic agents entail complications in the form of phlebitis, thrombophlebitis and other septic processes that can lead to death. Despite the fact that the port system was invented more than 50 years ago, this device is increasingly used in the daily clinical practice of an oncologist and doctors of other specialties, including anesthesiology and pediatrics. So the port system is a small device which is placed under the skin under local anesthesia to perform certain medical manipulations related to the treatment and diagnosis of diseases. This article provides arguments on the appropriateness of using the subcutaneous venous port system, its advantages, disadvantages, as well as the features of its installation, exploitation and also their importance in the modern clinical medicine.

Keywords: access, port-system, catheter, implantation.

Corresponding author: *cherdmytro4ed@gmail.com*

Резюме

О. П. Колеснік,
А. В. Каджоян,
С. М. Мачуський,
К. О. Большакова,
Д. Є. Чернявський,
Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000

ПЕРЕВАГИ ПОРТ-СИСТЕМ В ПОРІВНЯННІ З РІЗНИМИ МЕТОДАМИ ДОВГОТРИВАЛОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПУ В ОНКОЛОГІЇ

Порт-система це пристрій невеликих розмірів, який розташовується підшкірно під дією місцевої анестезії, для виконання певних медичних маніпуляцій, пов'язаних з лікуванням і діагностикою захворювань. Створення венозного доступу пацієнтам з онкологічною патологією є необхідною для проведення хіміотерапевтичного лікування, забору крові для аналізів, а також для здійснення паліативної та симптоматичної допомоги хворим на пізніх стадіях злоякісного процесу. Терапевтичні агенти можуть бути введені різними способами: внутрішньоартеріально, внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно. У світі сучасної медицини найчастіше застосовується саме внутрішньовенне введення препаратів, так як воно забезпечує висо-

ку швидкість поширення, а також системність дії в організмі людини. Однак не всі лікарські речовини піддаються легкому і безпечному введенню парентеральним шляхом і, в першу чергу, це стосується цитостатичних агентів. Хіміотерапія подразнює і, іноді, пошкоджує стінки периферичних судин, а часті забори крові разом з уведенням парентеральних хіміотерапевтичних засобів тягнуть за собою ускладнення у вигляді флебіта, тромбофлебіту та інших септичних процесів, які можуть призвести до летального результату. Незважаючи на те, що порт-система була винайдена більше 50-ти років тому, цей пристрій все частіше використовується в щоденній клінічній практиці лікаря онколога і докторами інших спеціальностей, включаючи анестезіологію і педіатрію. Дана стаття надає аргументи з приводу доцільності застосування підшкірної венозної порт-системи, її переваги, недоліки, а також особливості установки і експлуатації.

Ключові слова: доступ, порт-система, катетер, імплантація.

Резюме

**А. П. Колесник,
А. В. Каджоян,
С. Н. Мачуський,
Е. О. Большакова,
Д. Е. Чернявский,**

*Запорожский государственный
медицинский университет, про-
спект Маяковского, 26, г. Запо-
рожье, Украина, 69000*

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОРТ-СИСТЕМ ПО СРАВНЕНИЮ С РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА В ОНКОЛОГИИ

Порт-система это устройство небольших размеров, которое помещается под кожу с помощью местной анестезии, для выполнения определенных медицинских манипуляций, связанных с лечением и диагностикой заболеваний. Установка венозного доступа пациентам с онкологической патологией является необходимой для проведения химиотерапевтического лечения, забора крови и осуществления паллиативной и симптоматической помощи больным на поздних стадиях злокачественного процесса. Терапевтические агенты могут быть введены различными способами: внутриаартериально, внутривенно, внутривенно, внутривенно. Каждый способ введения несет риск осложнений, которые могут причинить вред здоровью пациента. В мире современной медицины чаще всего применяется именно внутривенное введение препаратов, так как оно обеспечивает высокую скорость распространения, а также системность действия в организме человека. Однако не все лекарственные вещества поддаются легкому и безопасному поступлению парентеральным путем и, в первую очередь, это касается цитостатических агентов. Химиотерапия оказывает раздражающее и, иногда, повреждающее действие на стенки периферических сосудов, а частые заборы крови наряду с введением парентеральных химиотерапевтических средств влекут за собой осложнения в виде флебита, тромбофлебита и других септических процессов, которые могут привести к летальному исходу. Несмотря на то, что порт-система была изобретена более 50-ти лет назад, это устройство все чаще используется в ежедневной клинической практике врача онколога и докторами других специальностей, включая анестезиологию и педиатрию. Данная статья предоставляет аргументы по поводу целесообразности применения подкожной венозной порт-системы, её преимущества, недостатки, особенности установки и эксплуатации.

Ключевые слова: доступ, порт-система, катетер, имплантация.

Автор, відповідальний за листування: cherdmytro4ed@gmail.com

Введение

Проблема необходимости длительного венозного доступа

Длительная инфузионная терапия является неотъемлемой частью лечения тяжелообольных различного профиля, в первую очередь – онкологических, часто нуждающихся в проведении внутривенной, внутриартериальной или же внутривенной химиотерапии, а также в частых заборах крови для проведения различного рода лабораторных исследований [1].

Известно, что для проведения химиотерапии необходим доступ в венозное русло пациента. Химиотерапевтические препараты зачастую оказывают выраженный раздражающий эффект на стенки периферических вен, что часто приводит к развитию флебита и тромбофлебита. Становится очевидной необходимость центрального венозного доступа (ЦВД). При этом, катетер находится в месте впадения верхней полой вены (ВПВ) в правое предсердие, а большая объемная скорость кровотока в этой области обеспечивает активное перемешивание препарата с кровью, снижая его концентрацию. Таким образом, раздражающее действие на стенку вены значительно снижается [3].

Применение стандартных чрескожных внутрисосудистых катетеров, которые открыто связаны с внешней средой, к сожалению, часто приводит к возникновению катетерной инфекции и дальнейшим септическим осложнениям, вероятность развития которых высока даже при соблюдении всех надлежащих правил эксплуатации и тщательном уходе [4].

Необходимость решения сложившейся ситуации привела к разработке новых методов доступа к центральным венам, которые позволяют увеличить срок эксплуатации и уменьшить риск развития инфекционных осложнений – использование туннелируемых центральных венозных катетеров (ЦВК), периферических имплантируемых центральных венозных катетеров (PICC) и полностью имплантируемых подкожных венозных порт-систем [5].

Цель работы – изучить целесообразность, преимущества и недостатки установки подкожной порт – системы по сравнению с различными вариантами венозного доступа.

Основные применяемые варианты и разновидности длительного венозного доступа

Одним из вариантов обеспечения доступа является туннелируемый катетер типа Хикмана или Бровиака, применение которых основано на

принципе увеличения расстояния в подкожном туннеле между входом в кожу и входом в сосуд, а также использовании специальной манжеты из нетканого ворсинчатого материала (дакрона) на пролегающем под кожей участке катетера, которая примерно в течение месяца после имплантации и развития асептического воспаления плотно срастается с подкожной жировой клетчаткой, что в конечном итоге препятствует распространению инфекции вдоль катетера от кожи и препятствует смещению катетера [6]. Это позволяет при надлежащем уходе производить эксплуатацию катетера сроком от 3 до 12 месяцев, а иногда и дольше, в отличие от нетуннелируемых ЦВК, которые нежелательно устанавливать на срок более 14 дней (при сроках катетеризации до 7 дней инфекция развивается до 5 % случаев, более 1 месяца – до 36 % больных) [7; 8].

Периферический имплантируемый центральный венозный катетер (PICC) устанавливается следующим образом: после пункции поверхностной или глубокой вены плеча, катетер проводится в верхнюю полую вену с помощью проводника по методике Сельдингера. Его основное преимущество заключается в сравнительно простой технике установки и лёгком удалении. Такие катетеры используют чаще при среднесрочной центральной инфузионной терапии (от 1 до 3 месяцев). Поскольку катетер вводится периферически, то нарушения со стороны свертывающей системы крови не являются критически важным противопоказанием для имплантации [9; 10]. Несмотря на преимущества вышеуказанного метода, срок эксплуатации данного венозного катетера, а также неудобство в обслуживании являются не оптимальными для его использования у больных, которые нуждаются в длительной терапии.

Способом решения вышеуказанных проблем венозного доступа на сегодняшний день являются полностью имплантированные центральные венозные порт-системы, которые представляют собою внутрисосудистый катетер, соединенный со специальной камерой, которая имплантируется под кожу в области грудной стенки, и не связана напрямую с внешней средой. Для производства данной системы (катетер + камера) используются современные неактивные материалы [11].

Современная конструкция порт-системы

Имплантируемая конструкция состоит из катетера и соединенного с ним резервуара (головки порта). Сам порт представляет собой не-

большую емкость - изготовленную из металла (титана) камеру, расположенную либо в пластиковой (полисульфон), либо в состоящей из эпоксидной смолы оболочке. У основания порта размещены элементы для крепления, а в верхней его части находится силиконовая мембрана, которая прилежит к коже, и через нее иглой Губера выполняются пункции с целью забора крови, введения лекарственных препаратов и промывки устройства. Катетер закрепляется в боковой части устройства, а дистальный конец его размещается в просвете центральной вены, артерии или полости тела [12].

Вся система располагается подкожно, что в виду отсутствия контакта с внешней средой снижает риск инфицирования и подходит для длительного использования. Поэтому конкретных сроков эксплуатации системы не существует. Сроки использования определяются в каждом конкретном случае индивидуально, в соответствии с необходимой продолжительностью лечения, а также отсутствием либо наличием возможных осложнений [13]. Также, если существует необходимость одномоментного введения несовместимых препаратов, например жировых эмульсий, то прибегают к установке двухканального, двухкамерного порта. Если планируется переливание компонентов крови через порт, то необходимо использовать катетеры большего диаметра (F8, F9).

Силиконовая мембрана порта при использовании игл диаметром 20–22 G позволяет сохранить герметичность при выполнении около 3000 проколов. Если пациенту будет необходимо проведение лучевой терапии, то устанавливаться не металлический, а полностью пластиковый порт [14].

Степень развития подкожной жировой клетчатки так же влияет на выбор конструкции порта. При нормальном или чрезмерном развитии подкожной клетчатки в области имплантации используют стандартный тип порта. А при недостаточном количестве ПЖК у пациентов, а также детям устанавливают низкопрофильные порты [15].

3. Варианты доступов и возможные перспективные области применения.

На сегодняшний день применение порт-систем находит все большее признание и широко используется в различных вариациях доступов, обеспечивая непрерывную доставку лекарственных препаратов к необходимым структу-

рам. Можно выделить некоторые наиболее перспективные варианты применения порт-систем:

- **венозный доступ.** Можно использовать для проведения многократных длительных курсов химиотерапии, антибактериальной и противовирусной терапии, парентерального питания, с целью забора крови для проведения необходимых исследований, а также трансфузии компонентов крови. Прибегают к данному доступу также при необходимости постоянной фермент-заместительной терапии при мукополисахаридозах и болезни Помпе (гликогеноз II типа) и любых других заболеваний, при лечении которых требуется наличие центрального венозного доступа для проведения длительных многократных курсов инфузионной терапии [16];

- **артериальный доступ** чаще используется для регионарной химиотерапии. Особенность катетера – он тонкий, диаметром 5 French (1,7 мм), изготовленный из полиуретана и имеет специальное антикоагулянтное покрытие, значительно снижающее риск тромбоза сосуда, и присоединяется к стандартной камере. Ярким примером является длительная химиоинфузия в печеночную артерию, являющаяся одним из эффективных методов лечения злокачественного метастатического поражения печени [17; 18];

- **эпидуральный или спинальный доступ** – интратекальное введение анальгетиков эффективно используют для облегчения хронического болевого синдрома, а при необходимости – проведения санации субарахноидального и эпидурального пространств [19; 20; 21];

- **интраперитонеальный доступ** – используется для проведения локальной химиотерапии и дренирования брюшной полости для лечения диуретикорезистентных форм асцита [22; 23];

- **интраплевральный доступ** – используют для проведения регионарной химиотерапии, но чаще – для эвакуации плеврального выпота. Особенностью используемых катетеров, как и предыдущих, является то, что они изготавливаются из силикона и перфорируются на расстоянии 20 см от дистального конца, что фактически исключает вероятность блока системы и обеспечивает качественное дренирование и распределение вводимых лекарственных средств [24; 25].

Особенности установки порт-систем

Выбор методики катетеризации центральной вены и метода имплантации головки порта.

Существуют две основные методики имплантации центральных катетеров венозных

портов. Традиционная открытая хирургическая имплантация предусматривает выполнение разреза в дельтопекторальной борозде, выделение и перевязку дистального участка и катетеризацию проксимального участка пересеченной *v. cephalica*, а затем рентгенографический контроль места положения дистального конца катетера в верхней полой вене [26].

Чрескожная (пункционная) – по методике Сельдингера, также в соответствии с современными требованиями, предусматривающая контроль при помощи современных средств визуализации во время пункции вены и для определения правильного уровня постановки дистального конца катетера в полости ВПВ [27]. Сейчас этот метод является наиболее часто используемым во всем мире, несмотря на то, что методика Сельдингера, в частности при пункции подключичной вены, может сопровождаться такими специфическими осложнениями, как пневмоторакс и травматизация крупных сосудов [28].

Knebel P и соавт. описали использование модифицированной методики Сельдингера, сочетающую венесекцию и методику Сельдингера при осуществлении катетеризации латеральной подкожной вены руки. Методика заключается в осуществлении хирургического доступа к латеральной подкожной вене руки (что снижает риск осложнений, связанных со «слепой» пункцией вены), дистальный участок вены перевязывается, а для осуществления катетеризации вены используется проводник и венозный дилататор, как при методике Сельдингера. Катетер проводится таким образом, чтобы его дистальный конец находился в ВПВ под рентгенологическим контролем. Порт размещают стандартно, прикрепляя к грудной фасции [30]. По данным Isidoro Di Carlo и соавт., которые проанализировали случаи установки порт-систем у 11,381 пациентов, такие осложнения, как пневмоторакс, гемоторакс, непреднамеренное повреждение артерии и кровохарканье развивались только после чрескожных процедур. Мерцательная аритмия, гематомы в месте пункции и мальпозиция отмечались чаще после чрескожной методики. Общее количество непосредственных осложнений у больных после хирургической техники имплантации 0,9 % по сравнению с 4,5 % после чрескожной методики.

Поэтому авторы указывают, что не стоит ограничиваться только чрескожной методикой, так как хирургический метод является по-прежнему безопасным и должен иметь место у определенной категории пациентов [29]. Одна-

ко, А. Nocito и соавт., в ходе рандомизированного исследования, целью которого было сравнить эффективность хирургического метода в сравнении с методикой Сельдингера при имплантации порт-систем, показали преимущество именно техники Сельдингера. Среднее время процедуры значительно короче по технике Сельдингера – 48 ± 9 против 64 ± 8 мин. Частота периоперационных осложнений была сходной для обеих групп пациентов – около 5 %. Помимо несколько специфических осложнений, встречающихся при применении методики Сельдингера (пневмоторакс, который развивался очень редко), риск таких неблагоприятных осложнений, как раневые инфекции, подкожные гематомы и дислокация катетера наблюдались примерно с одинаковой частотой при использовании обеих методик [31].

P.-Y. Marcu и соавторы провели ретроспективный анализ данных в двух аналогичных группах женщин с раком молочной железы, включающий 200 процедур имплантации порт-систем хирургическим методом или посредством чрескожной катетеризации центральной вены. Эффективность чрескожной имплантации была выше 96 %, чем при хирургической – 91 %, при этом, общая частота ранних и отдаленных осложнений составила 10 % и 16 % для чрескожного и хирургического метода соответственно. Авторы отдают предпочтение чрескожной методике установки порт-систем в связи с высокой вероятностью результативности и хорошего косметического результата. Чрескожное размещение порт-системы также является более предпочтительным у пациентов с тромбозом вен верхней конечности [32].

В соответствии с данными Pittiruti M и соавт. было ретроспективно проанализировано результаты 5479 центральных венозных чрескожных пункций по методике Сельдингера, из которых долгосрочных было 2627. Результаты показали, что пункция внутренней яремной вены – самый простой и безопасный метод чрескожного введения центрального венозного доступа, который характеризуется низкой частотой случайного прокола артерии (1,2 %) и мальпозиции (0,8 %), отсутствием пневмоторакса, и крайне низким уровнем повторных попыток (3,3 %), т. е. более двух проколов до успешной канюляции [34].

Тем не менее, Di Carlo и соавт. предложили в качестве альтернативы хирургическому методу катетеризации *v. cephalica*, при невозможности ее осуществить, использовать наружную яремную

вену, как безопасную и эффективную методику. Применив метод у 425 пациентов, отметили успешность процедуры у 93,1 % случаев и не обнаружили никаких непосредственных послеоперационных осложнений ни у одного из пациентов [35]. Особенно хорошо зарекомендовал себя метод у пациентов с коагулопатиями [36].

Таким образом, выбор методики имплантации порт-системы пока должен основываться только на опыте врача и его выборе в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Использование УЗИ навигации в соответствии с современными требованиями и рекомендациями.

В соответствии с данными Randolph AG и соавт., а также Frantz J. Gibbs и соавт. использование УЗИ при пункции как внутренней яремной, так и подключичной вен коррелирует со снижением процента неудачной катетеризации, пункции сонной артерии и образования гематом по сравнению с методикой ориентировки по анатомическим структурам [37; 38]. С этой целью можно использовать практически любой аппарат для ультразвукового исследования и с помощью маркера выполнить разметку места предстоящей пункции [39].

Визуальный контроль положения дистального конца катетера.

Одним из частых осложнений, возникающих при постановке центрального венозного катетера, является миграция его дистального конца в вены шеи или противоположную подключичную вену [40].

Этот момент чрезвычайно важен, поскольку при смещении во внутреннюю яремную вену катетер вызывает тромбоз в течение первых 24–48 ч с дальнейшим развитием тромбофлебита яремной вены, проявляющейся отеком верхней конечности, шеи, цианозом, пастозностью лица и даже возможным развитием отека мозга [41].

Для того, чтобы избежать подобных осложнений, необходим надежный контроль положения дистального конца катетера. Способы определения положения дистального конца катетера в просвете верхней поллой вены условно делятся на «полуслепые» и «слепые».

К первой группе относят рентгеноскопию, позволяющую немедленно обнаружить деформацию и преодолеть в режиме реального времени возможные технические трудности. Общеизвестным фактом является то, что безопасное расположение дистального конца венозного катетера обеспечивается тогда, когда он уста-

новлен в проекции вава-атриального соединения [42]. На обзорном рентгеновском снимке органов грудной клетки в прямой проекции указанное место соответствует точке, расположенной на два позвонка ниже килы трахеи.

Некоторые авторы считают методом выбора осуществление пункции центральной вены под ультразвуковым контролем в сочетании с рентгеноскопическим контролем места положения дистального конца катетера [43].

Но визуальный контроль во время операции требует использования специального рентгенологического оборудования (С-дуги, ЭОП) и существенно осложняет процедуру, т.к. операцию следует проводить в условиях рентгеноперационной [44].

Более доступным способом является контроль с помощью эндокардиальной ЭКГ, относящийся к «полуслепым» методам [45; 46; 47]. Это наиболее простой и доступный способ, но невозможно исключить такое осложнение, как произвольную миграцию катетера в яремную или противоположную подключичную вену, что вынудило ряд авторов отказаться от данной методики [48].

Также появились последние данные о применении ультразвуковой методики для оценки положения катетера в просвете ВПВ [49]. Диагностическим критерием является идентификация катетера в поллой вене в виде гиперэхогенной линии. Данная методика показала хороший результат, в 100 % случаев катетер находился в просвете ВПВ, но метод требует дальнейшего исследования и доработки [50].

Возможные осложнения и их профилактика.

Методика установки порт – системы не лишена осложнений, которые можно разделить на 2 основные группы [51]:

- наступившие по причине нарушения техники имплантации и неправильного ведения раннего послеоперационного периода;

- наступившие в результате нарушения ухода и неправильной эксплуатации имплантированной порт-системы. [52].

В первую группу относят:

- **неправильная установка дистального конца катетера** (в правое предсердие и в яремную вену при катетеризации подключичным доступом) – от 0,03 до 3,1 % случаев. Указанные осложнения в основном возникают при использовании «слепых» методов имплантации без контроля при помощи ЭКГ или рентгеноскопии,

позволяющих надежно избежать подобных ситуаций [53; 54; 55; 57; 58];

- **непреднамеренная пункция общей сонной или подключичной артерии** – от 0,5 до 4,2 % случаев. Для профилактики данного осложнения необходимо выполнять манипуляцию под визуальным контролем. [53; 54; 55; 57; 58];

- **развитие пневмоторакса** отмечается примерно в 1,3 % – 1,98 % случаев;

- **кровотечение** с развитием подкожной гематомы в месте установки порта – от 0,23 до 1 % случаев [55; 57; 58].

Ко второй группе относят **инфицирование и развитие воспаления ткани**, окружающей порт – от 0,17 до 2,5 %.

Лечение второй группы осложнений заключается в назначении антибактериальной и противовоспалительной терапии, при адекватности которой удается быстро решить данную проблему. Ряд авторов отмечает, что при анализе осложнений ни в одном случае не было выявлено катетер-ассоциированных инфекций и связанных с этим септических состояний. Вопреки этому, Li Ma и соавт. сообщают же о развитии bacteriemia, связанной с имплантированной порт системой в 1,44 % случаев [52; 57; 58].

Также необходимо помнить, что после проведения инфузии для профилактики тромбообразования и дальнейшего микробного обсеменения и инфицирования необходимо обязательно промывать систему при помощи раствора 0,9 % NaCl, с последующим введением гепаринового раствора (100 ЕД на 1 мл 0,9 % NaCl) [59].

Доказано, что использование «гепаринового замка», после окончания инфузий, способно не только предотвратить тромбообразование, но в то же время сохранять жизнедеятельность стафилококков, которые способны размножаться в катетерах, закрытых с помощью гепарина. Использование таких «замков» с антибиотиками (ванкомицином или ципрофлоксацином) не рекомендуется из-за опасности развития ванкомицин-резистентных внутрибольничных штаммов стафилококков [60].

В виду того, что развитие тромбоза и инфицирование взаимосвязано, использование нового препарата таурилиндин-цитрата может в значительной мере снизить частоту инфекционных осложнений. Ряд авторов, используя данный препарат, не отметили ни одного случая развития катетер-ассоциированных инфекций [61]. Этот препарат был специально разработан для промывки катетеров, порт-систем для длитель-

ного венозного доступа и для их заполнения на период, пока инфузия не проводится [62]. К сожалению, данный препарат пока не зарегистрирован в Украине.

Следует отметить, что если не проводятся непрерывные курсы инфузионной терапии или химиотерапии, или инфузия была временно прекращена, то с целью предупреждения блокировки порт-системы необходимо промывать порт каждые 4 недели для избегания развития такого осложнения, как тромбирование камеры порта и катетера, которое развивалось от 0,63 % до 5 % случаев [54; 55; 59].

- **Pinch-off синдром** - перетирание катетера порта между I ребром и ключицей при проведении катетера в верхнюю полую вену через подключичный доступ – от 0,2 до 0,5 % случаев, при этом примерно в 40 % случаев происходит отрыв катетера. Причиной возникновения данного состояния является небольшое расстояние между первым ребром и ключицей у некоторых пациентов [62].

Профилактикой возникновения этого осложнения при имплантации катетера через подключичную вену является выполнение пункции вены латеральнее от срединноключичной линии (в точке Вильсона), что препятствует компрессии катетера внутри вены в косто-клавиклярном пространстве [65].

- **повреждение мембраны порта** с последующим развитием эмболизации катетера фрагментами силиконовой мембраны. Причиной данного явления является использование для выполнения внутримышечных инъекций вместо специальной нерезающей иглы Губера обычных игл, которые срезают частички силиконовой мембраны порта, оставляя в ней зияющее отверстие и создавая угрозу для их дальнейшей дислокации и эмболизации катетера порта. Для диагностики эмболии катетера используют рентгеноконтрастные препараты. После подтверждения повреждения мембраны порт-систему полностью удаляют [63];

- **утечка введенных препаратов**, причиной которой может быть как повреждение мембраны обычными иглами, так и неправильное подключение катетера к головке порта с дальнейшим его отсоединением в процессе эксплуатации (0,43 % случаев). Первыми признаками являются развитие отека и покраснения тканей в месте проекции камеры системы. В таком случае требуется либо замена системы, либо создание адекватного соединения между головкой и катетером хирургическим путем [64; 65];

- при длительной эксплуатации у онкобольных и пациентов, страдающих другими хроническими заболеваниями, возможно развитие **истончения подкожной жировой клетчатки** над головкой порта, развивающееся примерно в 1,7 % случаев. Возможно развитие трофических нарушений со стороны кожи с дальнейшим формированием пролежня (примерно от 0,43 до 2 % случаев) [65; 66]. На ранних этапах возникновения подобных осложнений можно выполнить реконструктивную операцию – иссечение патологически измененных участков кожи и формирование нового кармана для головки порта;

- возможно развитие **дислокации головки порта** (первичная в 0,03 %, поздняя в 0,1 % случаев), профилактикой возникновения которой является размещение камеры порт-системы над твердой структурой, чаще всего над ребром [63; 64; 65].

Правила эксплуатации венозных порт-систем:

Важность использования для пункции именно иглы Губера уже неоднократно повторялась. Они пронумерованы согласно принятой классификации диаметров игл и разделены при помощи маркировки различными цветами на четыре категории с пропускной способностью от 10 до 39 мл жидкости в минуту. Одну иглу Губера можно использовать на протяжении не более 7 дней [66].

Следует отметить, что использование обычных режущих игл хоть и крайне нежелательно, но при возникновении критической ситуации противопоказаний к их применению нет. Однако проведение неоднократных инъекций камеры порта такими иглами является недопустимым.

Выводы

Применение порт-систем имеет следующие преимущества в сравнении с традиционными методами доступа, требующими многократного установления катетеров. Порт-система, как метод длительного венозного доступа:

1. Обеспечивает надежный сосудистый доступ с первых минут после имплантации вплоть до нескольких лет при потребности, без необходимости их замены при соблюдении довольно простых правил ухода.

2. Снижает риск инфицирования и развития флебитов на фоне постоянных внутривенных инфузий, в том числе и цитотоксических препаратов, что является одним из наиболее весомых её преимуществ.

Перед проведением пункции производится визуальный осмотр, и если признаки воспаления отсутствуют, то приступают к пальпации области порта. После точной локализации места нахождения мембраны, головку порта фиксируют между указательным и большим пальцами левой руки. Другой рукой производят введение иглы строго вертикально через кожу и мембрану до упора в заднюю стенку камеры головки порта.

С целью соблюдения асептики необходимо прикрывать пункционную иглу стерильной повязкой. Недопустимо длительное нахождение в просвете катетера и камеры порта крови и растворов для парентерального питания, которые являются подходящей средой для роста бактерий. Поэтому после успешной пункции порта необходимо осторожно аспирировать и удалить 1–2 мл крови и промыть порт 20 мл раствора 0,9 % NaCl. Важно не использовать шприц объемом более 10 мл, потому как высокое давление во время промывки порт-системы создает опасность отсоединения головки порта от катетера.

После извлечения иглы показана установка «гепариновый замок» или же таурилинцитрата, причем раствор вводится на протяжении всего периода извлечения иглы, что обеспечивает возникновение положительного давления внутри системы, препятствуя рефлюксу крови в ее просвет.

По завершению курса инфузионной терапии и после удаления иглы пациент перестает испытывать любые неудобства и ограничения в повседневной жизни, остаётся трудоспособным и даже может выполнять умеренные и тяжелые физические нагрузки.

3. Не создает дискомфорта и не вызывает чувство боли, предоставляет возможность пациенту после завершения инфузии и удаления иглы вернуться к привычному образу жизни.

4. Позволяет производить регулярные безболезненные заборы крови для проведения необходимых лабораторных исследований как в амбулаторных условиях, так и в стационаре

5. Создает возможность для длительного проведения «Best supportive care» пациентам, нуждающимся в паллиативной или симптоматической терапии.

6. Не ограничивает пациента в проведении инструментальных методов исследования – КТ, МРТ.

References (список літератури)

1. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, Pace U, Bonomo G, Monfardini L, Della Vigna P. et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Annals of Oncology*. 2009;20(5):935-940. doi: 10.1093/annonc/mdn701
2. Chabner B, Roberts T. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2005; (5):65–72. doi: 10.1038/nrc1529
3. Raaf J. Results From Use of 826 Vascular Access Devices in Cancer Patients. *Cancer*. 1985;(55):1312-1321. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850315\)55:6<1312::AID-CNCR2820550626>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1312::AID-CNCR2820550626>3.0.CO;2-9)
4. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *International journal of laboratory hematology*. 2007;29(4):261-278. doi: 10.1111/j.1751-553x.2007.00931.x
5. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(6):319-372. doi: <https://doi.org/10.3322/CA.2008.0015>
6. Thomas J, MacArthur R, Pierce G, Hermreck A. Hickman-Broviac catheters: indications and results. *The American Journal of surgery*. 1980;140(6):791-796. doi: 10.1016/0002-9610(80)90119-1
7. O'Grady N, Alexander M, Dellinger E, Gerberding L et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 2002;23(12):759-769. doi: 10.1086/502007
8. Paleczny J, Banyś-Jafarnik B, Gazurek K, Kierpieć K et al. Long-term totally implantable venous access port systems — one center experience. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2013;45(4):215-222. doi: 10.5603/ait.2013.0042
9. Bykkulova D, Zablotkiy D, Yershova O et al. Prophylaxis of catheter-associated blood flow infections and care of the central venous catheter (CVC) [Profilaktyka kateter-assotsyirovannykh infektsyi krovotoka I uhod za tsentralnym venoznym kateterom]. *Federal Clinical Recommendations*. 2014;1-20. Режим доступа: <http://www.komi-aids.ru/upload/iblock/35d/35d0813916bfa3ec1a2bed6572e1c855.pdf>
10. Sandrucci S, Mussa B et al. Peripherally Inserted Central Venous Catheters. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2015;62(5):560-561. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0312-4>
11. Tsepenshchikov L, Lyadov V. Periferichesky implantiruyemyi tsentralnyi venosnyi cateter: obzor literatury [Peripherally implanted central venous catheter: a literature review]. 2014;7(2): 221-227. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/perifericheski-implantiruemyy-tsentralnyy-venoznyy-kateter-obzor-literatury>
12. Vescia S, Baumgärtner A, Jacobs V et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Annals of Oncology*. 2007;19(1):9-15. doi: 10.1093/annonc/mdm272
13. Keum D, Kim J, Chae M. Safety of a Totally Implantable Central Venous Port System with Percutaneous Subclavian Vein Access. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;46(3):202-207. doi: 10.5090/kjtcs.2013.46.3.202
14. Meshcheriakov A, Buideniuk Yu. Novye metody vvedeniya protivopukholevykh lekarstvennykh sredstv [New methods of administration of antitumor drugs]. *Emergency medicine*. 2010;2(27):12-18. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12860>
15. Woodburn R, inventor. Subcutaneous venous access device and needle system. USA patent, no. US4861341A, 1988.
16. Huber R, inventor. Hypodermic needle. USA patent, no. US2409979A, 1946.
17. Rykov M, Polyakov V. Evoliutsia venoznogo dostupa: vsio yeshche v krugе pervom? [Evolution of venous access: still in the first circle?]. *Onkopediatria*. 2014;(2):2-5. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya>

- venoznogo-dostupa-vse-esche-v-krug-pervom
18. Teichgräber U, Pfitzmann R, Hofmann H. Central Venous Port Systems as an Integral Part of Chemotherapy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(9):147-154. doi: 10.3238/arztebl.2011.0147
 19. Clinical Excellence Commission NSW Health. Central Venous Access Device Insertion and Post Insertion Care. 2011; 4-20. Retrieved from: http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2011/pdf/PD2011_060.pdf
 20. Inoue Y, Kusunoki M. Advances and directions in chemotherapy using implantable port systems for colorectal cancer: a historical review. *Surgery Today*. 2013;44(8):1406-1414. doi: 10.1007/s00595-013-0672-8
 21. Heo B, Pyeon T, Lee H et al. Epidural Infusion of Morphine and Levobupivacaine through a Subcutaneous Port for Cancer Pain Management. *The Korean Journal of Pain*. 2014;27(2):140-143. doi: 10.3344/kjp.2014.27.2.139
 22. Pfeifle C, Howell S, Markman M et al. Totally implantable system for peritoneal access. *Journal of Clinical Oncology*. 1984;2(11):1277-1280. doi: 10.1200/jco.1984.2.11.1277
 23. Davidson S, Rubin S, Markman M et al. Intraperitoneal Chemotherapy: Analysis of Complications with an Implanted Subcutaneous Port and Catheter System. *Gynecologic oncology*. 1991;41(2):101-106. doi: 10.1016/0090-8258(91)90266-8
 24. De Sousa S, Myers P, Bouclier B, Dietrich P et al. Management of malignant pleural effusion and ascites by a triple access multi perforated large diameter catheter port system. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008;6(1):1-4. doi: 10.1186/1477-7819-6-85
 25. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, Inui K, Wada H. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest*. 2002;121(3):821-824. doi: 10.1378/chest.121.3.821
 26. Seiler C, Frohlich B, Dorsam U, Kienle P et al. Surgical Technique for Totally Implantable Access Ports (TIAP) Needs Improvement: A Multivariate Analysis of 400 Patients. *Journal of Surgical Oncology*. 2005;93(1):24-29. doi: 10.1002/jso.20410
 27. Knebel P, Fischer L, Huesing J et al. Randomized clinical trial of a modified Seldinger technique for open central venous cannulation for implantable access devices. *British Journal of Surgery*. 2009;96(2):159-165. doi: 10.1002/bjs.6457
 28. Lorch H, Zwaan M, Kagel C, Weiss H. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2001;24(3):180-184. doi: 10.1007/s002700001721
 29. Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M, Toro A. Increased Use of Percutaneous Technique for Totally Implantable Venous Access Devices. Is It Real Progress? A 27-Year Comprehensive Review on Early Complications. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1649-1656. doi: 10.1245/s10434-010-1005-4
 30. Knebel P, Fischer L, Huesing J, Hennes R, Büchler M, Seiler C. Randomized clinical trial of a modified Seldinger technique for open central venous cannulation for implantable access devices. *The British Journal of Surgery*. 2009;96(2):159-165. doi: 10.1002/bjs.6457
 31. Nocito A, Wildi S, Rufibach K, Clavien P, Weber M. Randomized clinical trial comparing venous cutdown with the Seldinger technique for placement of implantable venous access ports. *British Journal of Surgery*. 2009;96(10):1129-1134. doi: 10.1002/bjs.6730
 32. Marcy P-Y, Magne N, Castadot P, Bailet C, Macchiavello J-C, Namer M, Gallard J-C. Radiological and surgical placement of port devices: a 4-year institutional analysis of procedure performance, quality of life and cost in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005;92(1):61-67. doi: 10.1007/s10549-005-1711-y
 33. Pivoski S. A prospective analysis of the cephalic vein cutdown approach for chronic indwelling central venous access in 100 consecutive cancer patients. *Annals*

- of Surgical Oncology*. 2000;7(7):496-502. doi: 10.1007/s10434-000-0496-9
34. Pittiruti M, Malerba M, Carriero C, Tazza L et al. Which is the easiest and safest technique for central venous access? A retrospective survey of more than 5,400 cases. *The Journal of Vascular Access*. 2000;1(3):100-107. doi: 10.1177/112972980000100306
 35. Di Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Lombardo R, Cordio S. External jugular vein cutdown approach, as a useful alternative, supports the choice of the cephalic vein for totally implantable access device placement. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(7):570-573. doi: 10.1245/aso.2005.04.028
 36. Povoski S. External jugular vein cutdown approach for chronic indwelling central venous access in cancer patients: A potentially useful alternative. *World Journal of Surgical Oncology*. 2004;2(7). doi: 10.1186/1477-7819-2-7
 37. Randolph A, Cook D, Gonzales C, Pribble C. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Critical Care Medicine*. 1996;24(12):2053-2058. doi: 10.1097/00003246-199612000-00020
 38. Gibbs F, Murphy M. Ultrasound Guidance for central venous catheters placement. *Hospital Physician*. 2006;23-31. Retrieved from: http://www.turner-white.com/memberfile.php?PubCode=hp_mar06_venous.pdf
 39. Schummer W, Sakka S, Hüttemann E, Reinhart K, Schummer C. Ultrasound guidance for placement control of central venous catheterization. Survey of 802 anesthesia departments for 2007 in Germany. *Der Anaesthesist*. 2009;58(7):677-685. doi: 10.1007/s00101-009-1569-1
 40. Rykov M, Kyrilova O, Polyakov V. Rol luchevykh metodov diagnostiky v obespechenii venoznogo dostupa [The role of radiation diagnostic methods in providing venous access]. *Onkopediatria*. 2015;2(1):7-15. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-luchevykh-metodov-diagnostiki-v-obespechenii-venoznogo-dostupa>
 41. Fursova L. Trombozy tserebralnykh ven i sinusov [Thrombosis of cerebral veins and sinuses]. *ARS MEDICA*. 2009;13(3):106-118. Режим доступа: <http://belmapo.by/downloads/neurology/2012/trombozi.pdf>
 42. Morris S, Jaques P, Mauro M. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term venous access. *Radiology*. 1994;184(1):149-151. doi: 10.1148/radiology.184.1.1609072
 43. Sakamoto N, Arai Y, Takeuchi Y, Takahashi M, Tsurusaki M, Sugimura K. Ultrasound-Guided Radiological Placement of Central Venous Port via the Subclavian Vein: A Retrospective Analysis of 500 Cases at a Single Institute. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2010;33(5):989-994. doi: 10.1007/s00270-010-9841-y
 44. Wirsing M, Schummer C, Neumann R, Steenbeck J, Schmidt P, Schummer W. Is Traditional Reading of the Bedside Chest Radiograph Appropriate To Detect Intraatrial Central Venous Catheter Position? *Chest*. 2008;134(3):527-533. doi: 10.1378/chest.07-2687
 45. Engelhardt W, Sold M, Helzel M. ECG-controlled placement of central venous catheters in patients with atrial fibrillation. *Der Anaesthesist*. 1989;38(9):476-479. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589630>
 46. Tsygankov V, Zuyevskaia Y, Yegorov Y. K voprosu ispolzovania elektrokardiografii dlia opredeleniia polozhenia kontsa katetera v verkhnei poloi vene [To the question of using electrocardiography to determine the position of the margin of the catheter in the upper hollow vein]. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov*. 2001;81-85. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=55972>
 47. Gebhard R, Szmuk P, Pivalizza E et al. The accuracy of electrocardiogram-controlled central line placement. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(1):65-70. doi: 10.1213/01.ane.0000250224.02440.fe
 48. Rasulov R, Zubkov R. Polnostiu implantiruemye sistemy dlia venoznogo

- dostupa: analiz oslozhneniy [Fully implantable systems for venous access: analysis of complications]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal*. 2013;118(3):105-108. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/polnostyu-implantiruemye-sistemy-dlya-venoznogo-dostupa-analiz-oslozhneniy>
49. Maury E, Guglielminotti J, Alzieu M, Guidet B, Offenstadt G. Ultrasonic examination: an alternative to chest radiography after central venous catheter insertion? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(3):403-405. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2009042
 50. Arzu G, Coccolini F, Rossi M, Longaretti F, Costanzi A et al. An entirely echo-guided technique for totally implantable access port positioning. *Indian Journal of Surgery*. 2012;76(3):204-206. doi: 10.1007/s12262-012-0692-4
 51. Rouzrokh M, Shahin Shamsian B, Tabari A, Mahmoodi M et al. Totally Implantable Subpectoral vs. Subcutaneous Port Systems in Children with Malignant Diseases. *Archives of Iranian Medicine*. 2009;12(4):389-394. PMID:19566357
 52. Ma L, Liu Y, Wang J, Chang Y, Yu L, Geng C. Totally implantable venous access port systems and associated complications: A single-institution retrospective analysis of 2,996 breast cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;4(3):456-460. doi: 10.3892/mco.2016.726
 53. Paleczny J, Banyś-Jafernik B, Gazurek K, Kierpieć K, Szczerba H, Zipser P. Long-term totally implantable venous access port systems — one center experience. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2014;45(4):215-222. doi: 10.5603/AIT.2013.0042
 54. Granic M, Zdravkovic D, Krstajic S, Kostic S, Simic A et al. Totally implantable central venous catheters of the port-a-cath type: complications due to its use in the treatment of cancer patients. *Journal of B.U.ON*. 2014;19(3):842-846. PMID:25261677
 55. Di Carlo I, Cordio S, La Greca G et al. Totally Implantable Venous Access Devices Implanted Surgically — A Retrospective Study on Early and Late Complications. *Archives of Surgery*. 2001; 136(9):1050-1053. doi: 10.1001/archsurg.136.9.1050
 56. Ignatov A, Hoffman O, Smith B, Fahlke J et al. An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009;35(3):241-246. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.020
 57. Babu R, Spicer R. Implanted vascular access devices (ports) in children: complications and their prevention. *Pediatric surgery international*. 2002;18(1):50-53. doi: 10.1007/s003830200011
 58. Yildizeli B, Lacin T, Batirel H et al. Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. *The Journal of Vascular Access*. 2004;5(4):174-178. doi: 10.1177/112972980400500407
 59. Yurkin A, Novitskiy A, Tyrenko V, Shchegolev A, Gornostaev D. Osobennosti kateter-assotsirovannykh infektsiy u bolnykh zlokachestvennyimi limfomami [Features of catheter-associated infections in patients with malignant lymphomas]. *Biomedicinskiy zhurnal Medline.ru*. 2011;12(49):588-597. Режим доступа: http://www.medline.ru/public/pdf/12_049.pdf
 60. Rykov M, Susuleva N, Gyokova Y, Polyakov V. Profilaktika kateter-assotsirovannykh infektsiy v onkopediatrii [Prevention of catheter-associated infections in oncopediatrics]. *Zlokachestvennye opucholi*. 2013;(2):71-80. Режим доступа: http://www.medline.ru/public/pdf/12_049.pdf
 61. Betjes M, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(6):1546-1551. doi: 10.1093/ndt/gfh014
 62. Fazeney-Dörner B, Wenzel C, Berzlanovich A. Central venous catheter pinch-off and fracture: recognition, prevention and management. *Bone Marrow*

- Transplantation*. 2003;31(10):927-930. doi: 10.1038/sj.bmt.1704022
63. Grigorieva N, Ulanova A, Pyatkov V, Turabov Y. Otryv distalnogo kontsa katetera I migratsia yego po sosudistomu ruslu v protsesse ekspluatatsii polnostiu implantiruiemogo ustroistva (venoznoi port-sistemy) u rebionka s ostrym limfoblastnym leukozom (sluchai iz praktiki) [Detachment of the distal end of the catheter and its migration along the vases during the expluotation of a fully implanted device (venous port system) in a child with acute lymphoblastic leukemia (case from practice)]. *Rossyiskyi zhurnal detskoi gematologii I onkologii*. 2015;(2): 93-98. Режим доступа: <http://nodgo.abvpress.ru/jour/article/view/108>. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-93-98
64. Burbridge B. Catheter Fracture and Embolization Related to an Arm Venous Port. *Case Reports in Radiology*. 2011;1-3. doi: 10.1155/2011/763284
65. McGee D, Gould M. Preventing complications of central venous catheterization. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2684-2686. doi: 10.1056/nejm200306263482615
66. Zaporozhets T. Dogliad za khvorym z implantovanoiou sistemoiu postyynogo venoznogo dostupu (portom) ta vykonannia medychnych manipuliatsyi [Care for a patient with an implanted system of permanent venous access (port) and performing medical manipulations]. *Medsestrynstvo: naukovo-praktychnyi zhurnal*. 2015;(1):23-28. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/291956434_doglad_za_hvorym_z_implantovanoiou_sistemoiu_postyynogo_venoznogo_dostupu_portom_ta_vikonanna_medicnih_manipulacij.

(received 27.07.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 27.07.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

**A. V. Kovchun,
V. V. Kmyta,
A. N. Bondarkova,
L. N. Prystupa,**
*Sumy State University, 2,
Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

DEVELOPMENT MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

For a long time, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was associated with polycythemia with chronic hypoxia. Epidemiological studies of recent years show that 17 to 24 % of patients with COPD have anemia and only 6 to 10 % have polycythemia.

Anemia in patients with COPD can be caused by concomitant pathology or pathogenetically related to the underlying disease and may be referred to anemia of chronic disease (ACD). Anemia is an independent factor in the severity of dyspnea, reduced tolerance to stress and survival of patients. A high level of hepcidin in the serum of blood, which occurs as a result of systemic inflammation, impairs absorption of iron, and also leads to sequestering of iron in macrophages, plays a key role in the development of ACD. Investigating the mechanisms of occurrence of this anemia and determining the optimal ways of its correction can improve the quality of life, reduce the overall cost of treatment and disability.

The results of a self-study show that 6.5 % of patients with COPD have iron deficiency anemia and 16.3 % of ACD. Patients with iron deficiency anemia have serum iron and ferritin level probably lower in comparison with patients without anemia, with erythrocytosis and ACD. In the group of patients with COPD and ACD, low serum levels were detected in comparison with patients without anemia and erythrocytosis, at the same time as with high levels of ferritin, which was significantly higher compared to patients in other groups.

Keywords: anemia, erythrocytosis, hepcidin, chronic obstructive pulmonary disease.

Corresponding author: annakovchun@ukr.net

Резюме

**A. В. Ковчун,
В. В. Кмита,
А. М. Бондаркова,
Л. Н. Приступа,**
*Сумський державний університет,
медичний інститут,
вул. Ковпака, 18, м. Суми,
Україна, 40031*

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Тривалий час хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) пов'язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17–24 % хворих ХОЗЛ на присуття анемія та лише у 6–10 % – поліцитемія.

Анемія у хворих на ХОЗЛ може бути спричинена супутньою патологією або патогенетично пов'язаною з основним захворюванням та може бути віднесена до анемії хронічного захворювання (АХЗ). Анемія є незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів. Ключову

роль у розвитку АХЗ відіграє підвищений вміст гепсидину у сироватці крові, що виникає в результаті системного запалення та порушує абсорбцію заліза, а також призводить до секвестрації заліза в макрофагах. Дослідження механізмів виникнення даної анемії та визначення оптимальних шляхів її корекції може покращити якість життя, зменшити загальні витрати на лікування, зменшити непрацездатність та інвалідизацію.

Результати власного дослідження демонструють, що 6,5 % хворих на ХОЗЛ мають залізодефіцитну анемію та 16,3 % – АХЗ. Хворі на ХОЗЛ із залізодефіцитною анемією мають вміст СЗ та феритину вірогідно нижчий порівняно із пацієнтами без анемії, еритроцитозу та з АХЗ. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ виявлено нижчий вміст сироваткового заліза порівняно із хворими без анемії та еритроцитозу, одночасно із високим вмістом феритину, що був достовірно вищим порівняно із хворими інших груп.

Ключові слова: анемія, еритроцитоз, гепсидин, хронічне обструктивне захворювання легень.

Резюме

А. В. Ковчун,

В. В. Кмита,

А. Н. Бондаркова,

Л. Н. Приступа,

Сумський державний університет, медичний інститут, ул. Ковпака, 18, г. Сумы, Україна, 40031

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Долгое время хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) связывали с полицитемией на фоне хронической гипоксии. Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что у 17–24 % больных ХОБЛ присутствует анемия и только у 6–10 % – полицитемия.

Анемия у больных ХОБЛ может быть вызвана сопутствующей патологией или патогенетически связанной с основным заболеванием и может быть отнесена к анемии хронического заболевания (АХЗ). Анемия является независимым фактором выраженности одышки, снижения толерантности к нагрузке и выживаемости пациентов. Ключевую роль в развитии АХЗ играет повышенное содержание гепсидина в сыворотке крови, которое возникает в результате системного воспаления и нарушает абсорбцию железа, а также приводит к секвестрации железа в макрофагах. Исследование механизмов возникновения данной анемии и определение оптимальных путей ее коррекции может улучшить качество жизни, уменьшить общие расходы на лечение, уменьшить нетрудоспособность и инвалидизацию.

Результаты собственного исследования показывают, что 6,5 % больных ХОБЛ имеют железодефицитную анемию и 16,3 % – АХЗ. Больные ХОБЛ с железодефицитной анемией имеют содержание сывороточного железа и ферритина вероятно ниже по сравнению с пациентами без анемии, эритроцитоза и с АХЗ. В группе больных ХОБЛ с АХЗ обнаружено низкое содержание сывороточного железа по сравнению с больными без анемии и эритроцитоза, одновременно с высоким содержанием ферритина, который был достоверно выше по сравнению с пациентами других групп.

Ключевые слова: анемия, эритроцитоз, гепсидин, хроническое обструктивное заболевание легких.

Автор, відповідальний за листування: annakovchun@ukr.net

Вступ

Розповсюдженість анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Тривалий час ХОЗЛ пов'язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17–24 % хворих на ХОЗЛ присутня анемія та лише у 6–10 % – поліцитемія, що пояснюють більш широким та частим використанням кисневої терапії та інгібіторів аденозинперетворювального ферменту (іАПФ) [1, 2, 3, 4, 5].

Одне з перших досліджень, присвячених вивченню анемії при ХОЗЛ, показало, що хворі на ХОЗЛ мають нормальний або низький вміст гемоглобіну при високому вмісті еритропоетину (ЕПО) в плазмі крові [6]. Ці дані були підтверджені John M. та ін. (2005), які виявили анемію у 13% пацієнтів із ХОЗЛ, у яких був значно підвищений вміст ЕПО на відміну від хворих на ХОЗЛ без анемії, а також значно вищий вміст маркерів запалення, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та С-реактивний протеїн (С-РП) [1]. Відомості з великої національної бази даних Франції демонструють аналогічну розповсюдженість анемії (у 12,6 % чоловіків та 8,2 % жінок) у когорті 2524 хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію [7]. Cote C. та ін. (2007) виявили анемію у 17 %, поліцитемію – у 6 % хворих на ХОЗЛ, які лікувалися амбулаторно, та у 33 % госпіталізованих хворих [3]. Причому, анемія у госпіталізованих хворих на ХОЗЛ може сприяти обмеженню фізичної активності й підсиленню диспноє у даної категорії пацієнтів [2].

За даними аналізу 7337 пацієнтів, обстежених у клініці Charite в Берліні з 1996 по 2003 рр, поширеність анемії за наявності ХОЗЛ становила 23,1 %, що було ідентично такій при хронічній серцевій недостатності – 23,3 %, а при хронічній нирковій недостатності та й злукісних пухлинах була вищою [2].

У наступному дослідженні анемія була виявлена у 13 (16 %) пацієнтів із ХОЗЛ, причому, вміст сироваткового ЕПО у хворих з анемією і без достовірно не відрізнявся ($p = 0,13$). Виявлена кореляція між показниками гемоглобіну і вмістом ЕПО у всіх хворих на ХОЗЛ ($r = -0,86, p < 0,001$), у той час як кореляцію між вмістом ЕПО і показниками гемоглобіну у хворих з наявністю анемії встановити не вдалося ($r = 0,07, p = 0,82$) [4].

Згідно результатів дослідження Parveen S. та ін. (2014) анемія зустрічається у 18 % хворих на ХОЗЛ та мала нормоцитарний та нормохромний характер. Вміст еритропоетину у анемічних хворих був підвищеним, а вміст сироваткового заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові та насичення трансферину залізом – зниженим [8].

Під час диференційної діагностики анемії у хворих на ХОЗЛ необхідно розглядати два найпоширеніші варіанти: I – анемія може бути зумовлена наявністю супутньої патології (дефіцит заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В12, злукісних пухлин та ін.), II – патогенетично пов'язана з ХОЗЛ (за виключенням вищезгаданих станів) анемія, що відноситься до АХЗ. Існує небагато досліджень, які вивчали АХЗ не пов'язану з ХОЗЛ. Так, в одному з досліджень [5], у хворих на ХОЗЛ анемія була виявлена у 19,6 %. На думку авторів, лише у 70 % пацієнтів анемія була патогенетично пов'язана із ХОЗЛ, інші хворі мали анемію, спричинену супутньою патологією або залізодефіцитну анемію. Причому, АХЗ частіше зустрічалася за наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Кількість хворих з анемією зростала у міру наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ (була відсутня при I стадії і виявлялася у більшості пацієнтів з IV стадією захворювання). Анемія не була пов'язана зі статтю і віком хворих, а також – з індексом маси тіла. Boutou A. K. та інші (2011) у своєму дослідженні з'ясували, що серед 283 хворих на ХОЗЛ АХЗ зустрічалась у 29 (10,24 %) пацієнтів та була легкого ступеня тяжкості. При цьому будь-які інші причини анемії (онкологічні та гематологічні захворювання в анамнезі, інфекційні запальні захворювання кишківника, гострі та хронічні інфекції, системні та аутоімунні захворювання, захворювання щитоподібної залози, цироз печінки, серцева недостатність (фракція викиду < 55 %), ниркова недостатність (швидкість клуб очкової фільтрації 60 мл/хв/1,73 м²), шлунково-кишкові кровотечі, переливання крові протягом останніх 3 місяців) були виключені. Було визначено, що анемія посилює задишку та обмежує фізичне навантаження [9].

Механізми розвитку АХЗ

Патогенез анемії у хворих на ХОЗЛ надзвичайно складний і недостатньо вивчений. Вважається, що провідну роль у розвитку такої анемії відіграють порушення гомеостазу заліза, продукції еритропоетину, проліферації клітин-

попередників еритроїдного ряду та вкорочення життя еритроцитів [10]. Ці механізми можуть бути пов'язані з дією різних прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону- γ (ІФН- γ), ІЛ-6, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), вміст та активність яких істотно зростає при багатьох хронічних запальних захворюваннях внутрішніх органів, а також – з клітинами ретикулоендотеліальної системи (гістіоцити, моноцити, макрофаги).

Безпечний діапазон вмісту заліза (Fe) в організмі досить вузький і чітко контролюється для попередження, як дефіциту Fe, так і його надлишку. Основне залізо, необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів у результаті руйнації еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемоксидазою, дуоденальним транспортером двоцвалентних металів (ДТДМ1), а регулюється кількома протеїнами, до числа яких відносяться білок спадкового гемохроматозу (БСГ), залізов'язувальні елементи (ЗЗЕ) і залізов'язувальний протеїн (ЗЗП) [11]. У процесі регуляції гомеостазу Fe беруть участь білки, які контролюють всмоктування Fe з їжі в тонкому кишечнику і рециркуляцію Fe з макрофагів. Всмоктування Fe відбувається в клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [12]. Білки, відповідальні за метаболізм Fe, експресуються відповідно до запитів організму: при вмісті Fe в тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію, поки не відбудеться насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція Fe знижується [11]. На різних етапах цього процесу беруть участь ДТДМ1, ЗЗЕ і ЗЗП, від їх взаємодії залежить експресія трансферинових рецепторів в дуоденальній крипті і, відповідно, всмоктування Fe. У свою чергу, доставку Fe тканинам здійснюють БСГ і феропортин. При цьому БСГ, пов'язуючи трансферин з високим ступенем афінності, регулює процеси трансферу, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт Fe через мембрану в плазму [13]. У плазмі транспортну функцію з доставки Fe виконує основний залізотранспортувальний білок – трансферин, а зберігається Fe у феритині. Крім того, у метаболізмі Fe бере участь і лактоферин – ЗЗП з епітеліальних секретів [13]. Таким чином, абсорбція Fe, його рециркуляція, зберігання та утилізація є процесами пов'язаними, але дистанційно віддаленими, що дозволило припустити існування гуморального регулятора, що впливає на ці процеси.

Як встановлено в останні роки, роль універсального гуморального регулятора метаболізму Fe виконує гепсидин, який містить 25 амінокислотних пептидів, багатих цистеїном, із 4 дисульфідними містками та синтезується в печінці. Людський гепсидин утворюється з термінальної частини 84-го амінокислотного попередника. Вперше гепсидин був ізольований і описаний Park C. H. та ін. [14] з сечі, а надалі – виділений із плазми. Гепсидин кодується мРНК, що генерується з третього екзона USF 2 гена, розташованого на 19-й хромосомі. Hunter N. N. та ін. [15] встановили структуру молекули гепсидину. Цей пептид являє собою «шпильку», у якій два «плеча» пов'язані дисульфідними містками в драбинчастій конфігурації. Незвичайною рисою молекули гепсидину є присутність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації та може мати високу реактивність.

Гепсидин, насамперед, має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно іншим антибактеріальним пептидам, гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану, що відбувається за рахунок його структури – просторового розділення бічних ланцюгів: гідрофільних (позитивнозаряджених) і гідрофобних (негативнозаряджених). Разом з тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидин різних ссавців має ідентичні амінокислотні послідовності. Стабільність молекули гепсидину навело дослідників на думку, що цей пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відзначено, що вміст гепсидину в сечі під час розвитку системної інфекції підвищується в 100 і більше разів, що стало підставою для положення про те, що гепсидин є медіатором вродженого імунітету. Однак, як з'ясували в останні роки, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж тільки антибактеріальний захист [16].

Застосування сучасних генно-інженерних технологій з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захоплення Fe в тонкому кишечнику і виходу Fe з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутністю гена USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігається стан характерний для гемохроматозу. У наступній роботі Fleming R. E. і Sly W. S. [16] передбачили, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції та запалення може бути відповідальною за

розвиток АХЗ. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гена *USF2*, показали, що суперекспресія гепсидину веде до гострого дефіциту Fe. Той факт, що миші цих ліній вмирають невдовзі після народження в результаті гострої анемії, вказує на те, що гепсидин є негативним регулятором транспорту Fe і на плацентарному рівні у плодів. Миші з частковим блокуванням гепсидинового гену виживають, хоча вони і страждають від дефіциту Fe, який не може бути повністю заповнений парентеральним Fe. Автори прийшли до висновку, що гепсидин має блокуючий ефект на транспорт Fe у всьому організмі, включаючи внутрішній епітелій, макрофаги, плаценту та інші типи клітин. Дослідженнями Weinstein D. A., Nicolas G., та Nemeth E. [17, 18, 19] доведено вплив гепсидину (як в модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на людях з інфекційними захворюваннями і запаленням) на виникнення дефіциту Fe при АХЗ. Nemeth E. та ін. (2004) [20] досліджували вміст гепсидину і прозапальних цитокінів у добровольців при запаленні, викликаному введенням ліпополісахаридів (ЛПС). Встановлено збільшення прозапального цитокіну ІЛ-6, гепсидину і зниження вмісту Fe у сироватці. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталися до норми, хоча одночасно різко підвищувався вміст ІФН- γ та ФНП- α . Було показано, що експресія мРНК гепсидину у хворих із бактеріальною інфекцією може підвищуватися в декілька тисяч разів, а вміст гепсидину в сечі – у сотні разів, одночасно з цим збільшувався вміст сироваткового феритину та ІЛ-6. Ймовірно, бактерії і патогенспецифічні макромолекули, такі як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові Купферовські клітини, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6. Цей цитокін, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК.

Одним із перших досліджень, в якому аналізувалися можливі механізми розвитку анемії при ХОЗЛ, можна вважати дослідження S. Tassiopoulos та ін. [6]. Первинною метою науковців було вивчення компенсаторної реакції еритропоезу у клінічно стабільних хворих на ідіопатичний легеневий фіброз та ХОЗЛ за наявності у них дихальної недостатності. Всупереч очікуванню авторів, еритроцитоз при ХОЗЛ виявлявся непостійно, а у частини хворих показники гемоглобіну були нижчими за норму, незважа-

ючи на високий вміст ЕПО в крові, що вказувало на резистентність до ЕПО.

За даними John M. [1] вміст ЕПО у анемічних хворих ($41,8 \pm 25,4$ МО/л) був значно вищим порівняно із пацієнтами з показниками гемоглобіну в межах норми ($16,3 \pm 2,9$ МО/л). При цьому встановлена зворотна кореляція між вмістом ЕПО та показниками гемоглобіну ($r = -0,84$, $p < 0,01$), що дозволило висловити припущення про резистентність еритроїдного паростка кісткового мозку до ЕПО.

Відзначено, що під дією прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , а також білків гострої фази (С-РП, фібриноген) відбувається гіперпродукція печінкою гепсидину, який блокує рецептори феропортину – трансмембранного білка, що транспортує залізо, яке було адсорбоване ентероцитами [20]. Механізми виникнення анемії у хворих на ХОЗЛ зображено на рисунку 1.

Гепсидин підсилює перерозподіл заліза з кісткового мозку до макрофагів. Таким чином, порушується метаболізм заліза у вигляді його підвищеного накопичення в клітинах макрофагальної системи (активація макрофагів при запаленні) та порушення його використання еритроїдними клітинами для будування гемоглобіну (залізоперерозподільний механізм анемії). Одночасно, під впливом білків гострої фази, відбувається порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та вкорочення тривалості життя еритроцитів, яке, ймовірно, пов'язане із збільшенням активності ретикулоендотеліальної системи і посиленням фагоцитозу [21]. Результати досліджень Lang F. у 2006 році показали, що медіатор запалення простагландин E2 активує Ca^{2+} катіонні та Ca^{2+} чутливі K^{+} канали, в результаті чого відбувається гіперполяризація мембрани еритроцита. Це призводить до зміщення фосфатидилсерина з внутрішньої у зовнішню клітинну оболонку, де він виступає в ролі рецептора, який залучає макрофаг. Потім відбувається розпізнавання еритроцитів макрофагами з подальшим їх фагоцитуванням [22]. В експерименті Moldawer L. L. (1989) [23] на мишах було показано, що при введенні ФНП- α або ендотоксину також відбувається вкорочення життя еритроцитів. Цитокіни, у свою чергу, підвищують синтез ЕПО та знижують чутливість еритроїдного ростка кісткового мозку до нього. Кожен із цих механізмів призводить до інгібування еритропоезу та розвитку анемії у подальшому.

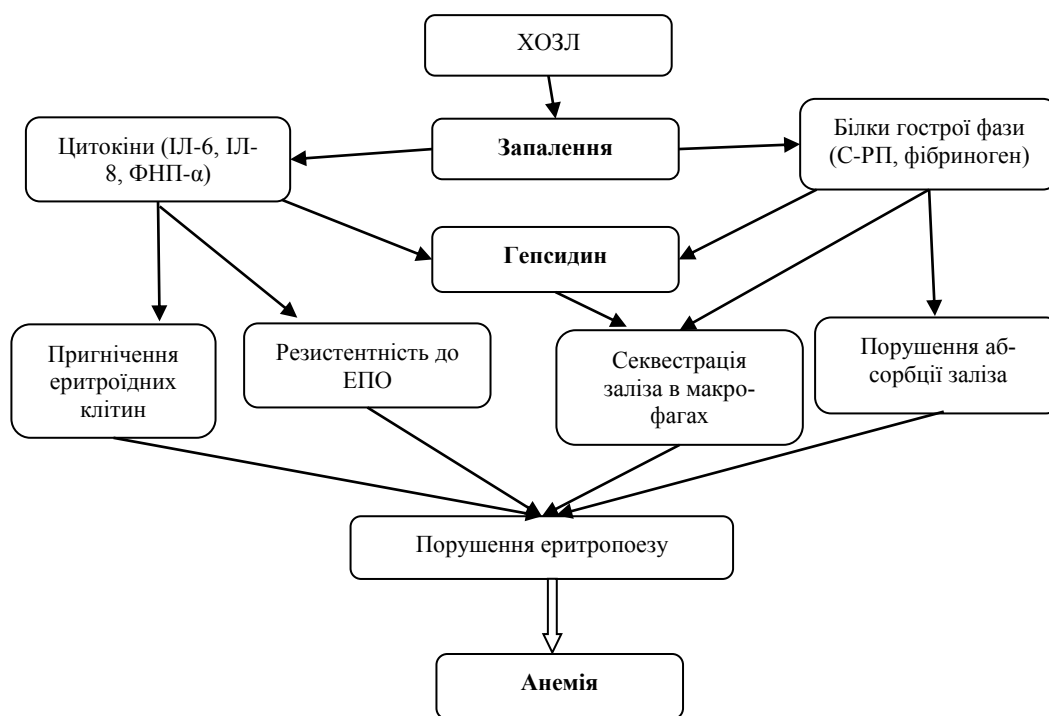


Рисунок 1 – Механізм виникнення анемії у хворих на ХОЗЛ [21]

Серед інших можливих механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ є вказівки на можливу роль дефіциту андрогенів [24], зокрема тестостерону, який, як відомо, стимулює еритропоез і є зниженим у чоловіків хворих на ХОЗЛ. Існують також дані, що окремі фармакологічні препарати, зокрема теофілін знижує проліферацію еритроїдних клітин у хворих на ХОЗЛ, хоча вміст ЕПО при цьому не змінюється [25].

Однак, більш реальний вплив на розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ можуть мати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II, які призначаються з приводу супутніх серцево-судинних захворювань. Декілька експериментальних та клінічних спостережень демонструють, що у хворих на гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність, цукровий діабет, нефропатію та ХОЗЛ зниження гемоглобіну відбувається в середньому через 3 місяці після призначення іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II [26, 27, 28]. Серед механізмів розвитку виникнення даної анемії треба розглядати два варіанти: 1 – утворення тетрапептиду, який є ендогенним інгібітором еритропоезу та пригнічує проліферацію еритроїдних попередників у кістковому мозку; 2 – зниження вмісту циркулюючого ЕПО [29, 30, 31]. Більше того, були спроби використовувати зазначені препарати у хворих із еритроцитозом після трансплантації нирок [32],

а також особам з поліцитемією, що проживають в умовах високогір'я [33]. У зв'язку з цим, аналізуючи результати досліджень сфокусованих на частоті та поширеності анемії у хворих на ХОЗЛ, а також механізмів формування анемічного синдрому, слід враховувати факт застосування іАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Клінічне значення анемії

У дослідженні Calverley P. та ін. (1982) було вперше показано, що наявність анемії при ХОЗЛ може бути незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів [34]. За наявності анемії задишка була більш вираженою (за шкалою mMRC), відстань у 6-хвилинному тесті ходьби зменшувалася, виживаність (49 місяців проти 74) порівняно з пацієнтами без анемії скорочувалася. Дослідження Krishnan G. та ін. (2006) виявили аналогічні особливості у хворих на ХОЗЛ з анемією [35]. У дослідженні Chambellan A. та ін. (2012) також доведено, що анемія у хворих на ХОЗЛ збільшує задишку, знижує фізичну активність та якість життя. Автори припускають, що еритропоетин може мати деякі переваги у лікуванні анемії хронічних захворювань, але це потребує подальшого вивчення у хворих на ХОЗЛ [36]. За деякими даними анемія – незалежний предиктор летальності у хворих на ХОЗЛ [37]. Ergan B. та ін. (2016) провели

дослідження для з'ясування впливу анемії на ризик смерті при гострій серцевій недостатності зумовленій тяжким загостренням ХОЗЛ, яке у 20,8 % потребувало інвазивної вентиляції. Серед даних хворих анемія була виявлена у 50 % хворих, з яких 36,8 % померли протягом перебування у стаціонарі. Встановлено, що у госпіталізованих хворих із анемією летальність була вищою порівняно із пацієнтами без анемії (52,8 % проти 20,8 %, відповідно, $p = 0,001$) [38]. Отже, наявність анемії була незалежним предиктором госпітальної летальності.

У дослідженні ANTADIR [7], аналіз зв'язку між летальністю у хворих на ХОЗЛ і рівнем гемоглобіну показав, що гематокрит виявився незалежним і основним фактором виживання хворих на ХОЗЛ. Так, 3-річна виживаність пацієнтів була нижча при менших показниках гематокриту, у той час як поліцитемія асоціювалася з більшою виживаністю хворих (24 % пацієнтів із 3-річною виживаністю при гематокриті < 35 % та 70 % хворих при гематокриті > 55 %). Крім того, було виявлено зворотну залежність між показником гематокриту, з одного боку, частотою госпіталізацій і тривалістю перебування в стаціонар – з іншого.

У дослідженні Celli B та ін. (2004) [39] показники гематокриту були достовірно ($p = 0,01$) вищими у тих хворих, які вижили (182 пацієнти, гематокрит – 42 ± 5 %) порівняно з померлими (25 осіб, гематокрит – 39 ± 5 %).

Результати досліджень дозволяють вважати, що АХЗ ускладнює перебіг ХОЗЛ і погіршує прогноз хворих при різних станах, що супроводжуються швидкоплинною тканинною гіпоксією, наприклад, при гострій постгеморагічній анемії. Так, смертність хворих від шлунково-кишкових кровотеч була вищою у хворих на ХОЗЛ (32 %) порівняно з групою аналогічних пацієнтів без легеневої патології (10 %); відношення шансів (ВШ) = 4,3; 95 % ДІ – 1,22–14,8; $p < 0,01$ [40].

Під час обстеження 132424 хворих на ХОЗЛ анемію виявлено у 21 % пацієнтів, які були старшого віку, мали більшу кількість супутніх захворювань, а щорічні витрати на їх лікування були вищими (1466 дол. та 649 дол. відповідно ($p < 0,001$)). Летальність пацієнтів із ХОЗЛ та анемією складала 262/1000 людино-років, у той час як при нормальних показниках гемоглобіну – 133/1000 людино-років ($p < 0,001$) [41].

Лікування АХЗ

За наявності достатньої кількості наукових досліджень присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ, її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження стосовно необхідності та шляхів її лікування. Засновуючись на результатах дослідження Cote C. та ін. (2007) [3], які засвідчують більш тяжкий перебіг ХОЗЛ у хворих з анемією, є підстави думати, що корекція анемії призведе до покращення функціонального стану хворих (зменшить рівень задишки та підвищить толерантність до фізичних навантажень), як це було доведено у дослідженні із хворими на хронічну серцеву недостатність з анемією [42]. У цьому дослідженні приймали участь 26 хворих з анемією, які отримували ЕПО у дозі від 15 000 до 30 000 МО протягом 3 місяців, після чого відмічалось значне підвищення толерантності до фізичних навантажень (тривалість тренування 590 ± 107 та 657 ± 119 с., $p < 0,004$) та вмісту гемоглобіну ($11,0 \pm 0,5$ та $14,3 \pm 1,0$ г/дл, $p < 0,05$).

Дослідження ефективності лікування анемії трансфузією еритроцитів у період загострення, що потребувало штучної вентиляції легень показало, що введення ≤ 3 доз еритроцитарної маси призвело до покращення показників гемоглобіну (з $9,8 \pm 0,8$ до $12,3 \pm 1,1$ г/дл, $p < 0,0001$) та зниження середньої хвилинної вентиляції (з $9,9 \pm 1,0$ до $8,2 \pm 1,2$ л/хв.) [43]. Інше дослідження включало 12 пацієнтів, які отримували еритропоетин-стимулюючі агенти та препарат заліза внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів. Згідно даних цього дослідження, відмічалось покращення диспное, оцінювання якого проводилося за допомогою візуальної аналогової шкали (2,5 [2–3] та 8,5 [7–10], $p = 0,0005$), гемоглобіну (9,9 [9,2–10,6] та 12,4 [11,6–13], $p = 0,0005$), гематокриту (29,9 [28–31,5] та 38,1 [35,0–39,4], $p = 0,0005$), еритроцитів (3,3 [3,2–3,7] та 3,9 [3,6–4,3], $p = 0,01$), феритину (99 [48,6–127,4] та 330,6 [243,4–615,2], $p = 0,005$), відсотку насичення трансферину залізом (12,8 [11,0–19,1] та 24,0 [18,5–27,9], $p = 0,005$) [44]. На противагу вищезгаданім дослідженням, із незначною кількістю хворих та відсутністю груп контролю, необхідно відмітити рандомізоване подвійне сліпе дослідження, яке включало 2278 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю та анемією середнього або легкого ступенів тяжкості. У групі хворих, які отримували лікування дарбопоетином-альфа, було відмічено швидке зрос-

тання показників гемоглобіну, але частота госпіталізацій та смертність не відрізнялася від групи плацебо. Крім того, зросла частота тромбоемболітичних ускладнень у хворих, які отримували дарбопоедин-альфа [45].

Засновуючись на вищезазначених даних, а саме ролі запалення у патогенетичному механізмі розвитку ХОЗЛ та, відповідно, анемії у хворих на ХОЗЛ актуальним є аналіз даних щодо корекції запалення у цих пацієнтів. Відомо, що лейкоцитами та іншими клітинами запалення, що приймають участь у розвитку ХОЗЛ, експресується фермент фосфодіестераза (ФДЕ). Існує 11 ізоформ, але ФДЕ 4-го типу є цАМФ специфічною та переважаючою ізоформою, яка задіяна у запальний процес при ХОЗЛ. Починаючи з 1930-х років у клінічній практиці застосовували інгібітор ФДЕ – теофілін, але даний препарат не є селективним інгібітором ФДЕ та призводить до небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [36]. У 1993 році був синтезовано рофлуміласт, який мав високу ефективність та селективність у конкурентному інгібуванні ФДЕ-4, пригнічував 3 типи ФДЕ-4 (А, В та D) та не впливав на інші ізоферменти ФДЕ. Це впливає на функціонування прозапальних клітин, зменшує активність нейтрофілів, CD8+ Т-клітин, макрофагів та еозинофілів. Рофлуміласт схвалений Європейським медичним агентством (ЕМЕА) у 2010 р. та управлінням по контролю за продуктами та ліками (FDA) у 2011 р. Згідно результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, рофлуміласт значно знижує частоту загострень та покращує легеневу функцію при додаванні до терапії першої лінії [36, 47], а також виявлено позитивний вплив як на середньотяжкі, так і на тяжкі загострення ХОЗЛ. Додатковий ретроспективний аналіз досліджень рофлуміласта, показав що його застосування у 3091 пацієнта протягом 1 року значно зменшує ризик розвитку загострень (на 20 %) порівняно із пацієнтами з плацебо-групи (коефіцієнт ризику 0,799, $p = 0,0148$), а також знижується ризик потрапляння пацієнтів із низькою частотою загострень (0–1 на рік) в групу частих загострень на 23% (коефіцієнт ризику 0,768, $p = 0,0018$) [46]. Протизапальні ефекти рофлуміласта вивчали у чотирьох тижневому перехресному дослідженні у 2007 р. D. C. Grootendorst та співавт., які виявили, що рофлуміласт знижує рівні маркерів запалення

(лейкоцитів та нейтрофілів) у мокротинні хворих. Результати окремого аналізу показали, що в середньому тривалість до першого середньотяжкого чи тяжкого загострення ХОЗЛ була більшою в групі із застосуванням рофлуміласту, ніж у групі плацебо (303 дні при лікуванні рофлуміластом та 236 днів – плацебо) [47].

Мета

Відповідно до зазначеного вище, метою нашої роботи було дослідити частоту та визначити тип та характер анемії у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ (основна група). Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік 40 років і старші; наявність діагнозу ХОЗЛ; наявність згоди на участь у дослідженні, критеріями виключення – наявність у пацієнта тяжких супутніх захворювань: туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, серцевої недостатності ІІБ, ІІІ стадії, а також – декомпенсованої печінкової, ниркової та ін. недостатності; наявність встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморой та ін.); попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні); застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту; період вагітності чи лактації; постійне приймання системних кортикостероїдів. Групу контролю склали 62 практично здорові особи.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з адаптованою клінічною настановою заснованою на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень» МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [48], рекомендаціями GOLD 2014 р. Діагностику ЗДА та АХЗ проводили за допомогою уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року [49]

Всім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. До комплексу лабораторних обстежень включали дослідження показників обміну заліза (СЗ, феритину) та еритроцитарних індексів.

Результати досліджень

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові обстежених хворих, ми встановили, що анемія спостерігалася у 46 (22,8 %) пацієнтів, у

той час як еритроцитоз – у 12 (5,9 %) хворих. У результаті проведення детального аналізу вмісту MCV, MCH, MCHC, C3 та феритину у хворих на ХОЗЛ, нами було виділено чотири досліджувані групи: 1 група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії (71,3 %), 2 група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ (16,3 %), 3 група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом (5,9 %), 4 група – 13 хворих з ЗДА (6,5 %). Нами було проведено детальний аналіз супутньої патології цих хворих. У результаті було виявлено, що 35,4 % хворих мали артеріальну гіпертензію, у 64,6 % хворих АТ був в межах норми. Стабільна стенокардія напруги I–II ФК була виявлена у 9,4 % хворих, хронічна серцева недостатність I стадії – 21,7 % та ІІА стадії – 13,7 %, хронічний холецистит – 11,8 %, жовчнокам’яна хвороба –

6,9 %, сечокам’яна хвороба – 5,9 %, цукровий діабет 2 типу – 4,9 %, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – 4,5 %, гастрит – 2,5 %, гастродуоденіт – 2,5 %, виразкова хвороба шлунку – 1,2 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки – 0,6 %, панкреатит – 0,6 %. Необхідно зауважити, що серед 13 хворих із ЗДА 5 хворих мали хронічний гастрит, 4 хворих – хронічний гастродуоденіт, 2 хворих – виразкову хворобу шлунку, 1 хворий – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, 1 хворий мав гастродуоденіт та хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю.

Нами було проведено дослідження еритроцитарних індексів (MCV, MCH та MCHC), отримані результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Показники еритроцитарних індексів у досліджуваних групах

Показники		Групи					Контрольна група, n = 62	
		1, n = 144	2, n = 33	3, n = 12	4, n = 13	P*		F
MCV, фл	ч	89,7 ± 0,12	93,07 ± 0,38	95,4 ± 0,38	75,7 ± 0,44	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	332	91,03 ± 2,0
	ж	86,87 ± 0,3	95,64 ± 0,88	94,03 ± 0,02	75,95 ± 0,53	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ = 1,0 P ₄ < 0,001	137	86,6 ± 0,32
MCH, пг		28,07 ± 0,05	29,88 ± 0,14	28,07 ± 0,5	25,32 ± 0,59	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ = 0,51 P ₄ < 0,001	117	28,04 ± 0,97
MCHC, г/л		355,80 ± 1,21	345,76 ± 3,1	354,45 ± 10,32	306,8 ± 1,14	P ₁ = 0,013 P ₂ = 1,0 P ₃ = 0,745 P ₄ < 0,001	35	359,37 ± 2,14

Примітки:

1. P₁ – статистична значимість відмінностей між 1 та 2 групами;
2. P₂ – статистична значимість відмінностей між 1 та 3 групами;
3. P₃ – статистична значимість відмінностей між 2 та 3 групами;
4. P₄ – статистична значимість відмінностей між 2 та 4 групами;
5. F – критерій Фішера.

Таким чином, виявлений низький вміст MCV, MCH та MCHC у хворих 4 групи свідчить про мікроцитарний та гіпохромний характер анемії. Вищезазначені рівні MCH та MCHC у хворих 2 групи свідчать про нормохромний характер анемії. Виявлений рівень MCV дає

підстави вважати анемію у хворих 2 групи нормоцитарною. Таким чином, виявлена анемія у 2 групи хворих є нормоцитарною, нормохромною.

Нами було проведено дослідження вмісту C3 та феритину у хворих 1–4 груп (табл. 2).

Таблиця 2 – Основні показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемограми

Показник	Результати						Контрольна група, n = 62	
	1, n = 144	2, n = 32	3, n = 12	4, n = 13	P*	F		
СЗ, мкмоль/л	19,77 ± 0,21	11,05 ± 0,10	26,74 ± 1,02	5,2 ± 0,11	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	313	21,64 ± 0,39	
Феритин, мкг/л	ч	259,0 ± 0,81	475,8 ± 2,23	215,8 ± 8,39	25,41 ± 1,06	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	4762	262,02 ± 3,38
	ж	106,02 ± 1,21	203,5 ± 3,5	93,38 ± 6,56	12,4 ± 0,5	P ₁ < 0,001 P ₂ = 0,032 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	660	104,99 ± 1,51

Примітки:

1. P₁ – статистична значимість відмінностей між 1 та 2 групами;
2. P₂ – статистична значимість відмінностей між 1 та 3 групами;
3. P₃ – статистична значимість відмінностей між 2 та 3 групами;
4. P₄ – статистична значимість відмінностей між 2 та 4 групами;
5. F – критерій Фішера.

Таким чином, нами було встановлено, що хворі на ХОЗЛ з ЗДА мали вміст СЗ та феритину вірогідно нижчий порівняно із пацієнтами інших груп. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ бу-

ло також виявлено нижчий вміст СЗ порівняно із хворими без анемії та еритроцитозу, одночасно із високим вмістом феритину, що був достовірно вищим порівняно із хворими інших груп.

Висновки

Отже, на підставі аналізу літературних джерел можна стверджувати, що анемія у хворих на ХОЗЛ є широко розповсюдженою та її наявність є незалежним фактором вираженості диспноє, зниження толерантності до навантаження та виживання пацієнтів. Згідно з результатами власних досліджень, АХЗ зустрічається у 16,3 % хворих на ХОЗЛ, ЗДА – у 6,4 %. Визначення типу анемії стає можливим за умови проведення детального аналізу супутньої патології, визна-

чення еритроцитарних індексів, а також основних показників обміну заліза. З огляду на те, що дослідження проблеми анемії у хворих на ХОЗЛ є фрагментарними, клінічне значення та шляхи корекції анемії залишаються невизначеними. Отже, є доцільним є подальше вивчення механізмів розвитку анемії, зв'язку між анемією та тяжкістю захворювання. Перспективним є дослідження щодо впливу корекції анемії на функціональний стан, якість життя хворих та прогноз.

References (список літератури)

1. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825–829.
2. John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int. J. Cardiol*. 2006;111:365.
3. Cote C, Zilberberg M, Mody S, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007, 29: 923–929.
4. Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F, et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. *Tanaffos*. 2009;8 (2):11–16.
5. Fidan A, Tokmak M, Kiral N, et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010;138:457A.
6. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med*. 2001;95:471–475.

7. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. ANTADIR Observatory Group: Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;185:1201–1208.
8. Parveen S, Rangreze I, Ahmad S, et al. Prevalence of Anemia in Patients with COPD and Its Potential Impact on Morbidity of COPD Patients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014;5:452–458.
9. Boutou A, Karrar S, Hopkinson N, et al. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration*. 2013;85:126–131.
10. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1011–1023.
11. Roy C, Enns C. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000; 96(13):4020–4027.
12. Hunt J, Roughead Z. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2000;71:94–102.
13. Eisenstein R, Blaming K. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996;128:2295–2298.
14. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276:7806–10.
15. Hunter H, Fulton D, Ganz T, et al. "The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis". *J. Biol. Chem*. 2002;277(40):597–603.
16. Fleming R, Sly W, et al. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin. Liver Dis*. 2006;25 (4):411–9.
17. Nemeth E, Valore E, Territo M, et al. Heparin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein. *Blood*. 2003;101:2461–2463.
18. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing Proc Natl liver. hepcidin. *Acad. Sci. USA*. 2002;99:4596–4601.
19. Weinstein D, Roy C, Fleming M. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100:3776–3781
20. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.* 2004;113 (9):1271–1276.
21. Portillo C. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Arch. Bronconeumol*. 2007; 43 (7):392–398.
22. Lang F, Lang K, Lang P, et al. Antioxidants & Redox Signaling. *August* 2006, 8(7-8):1183-1192.
23. Moldawer L, Georgieff M, Lundholm K. Interleukin 1, tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and the pathogenesis of cancer cachexia. *Clin Physiol*. 1987 Aug;7(4):263–274.
24. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004;170:870–878.
25. Tsantes A, Tassiopoulos S, Papadimitriou S, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2003;59:379–383.
26. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005;45:391–399.
27. Marathias K, Agroyannis B, Mavromoustakos T, et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem*. 2004;4:483–486.
28. Griffing G, Melby J. Enalapril (MK-421) and the white cell count and haematocrit. *Lancet*. 1982;1:1361.
29. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:510–517.

30. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am. J. Cardiol.* 1994, 74:468–73.
31. Jensen J, Eiskjaer H, Bagger J, Pedersen E. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma rennin. *J. Intern. Med.* 1993;74:125–130.
32. Gaston R, Julian B, Diethelm A, et al. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1991;115:954–955.
33. Plata R, Cornejo A, Arratia C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2002;359:663–666.
34. Calverley P, Leggett R, McElderry L, et al. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982;125:507–510.
35. Krishnan G, Grant B, Muti P, et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2006;6:23.
36. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, et al. COPD and erythropoiesis: Interactions and consequences. *Rev Mal Respir.* 2012;29:213–31.
37. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006;27:390–396.
38. Ergan B, Ergün R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;Aug 1;11:1775–83.
39. Celli B, Cote C, Marin J, et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:1005–1012.
40. Cappell M, Nadler S. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A case controlled, multiyear study of 53 consecutive patients. *Dig. Dis. Sci.* 1995;40:256–262.
41. Halpern M, Zilberberg M, Schmier J, et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Effectiv. Resource Allocat.* 2006;4:17.
42. Mancini D, Katz S, Lang C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294–299.
43. Schonhfer B, Wenzel M, Geibel M, et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998;26:1824–1828.
44. Silverberg D, Mor R, Weu M, et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulmonary Medicine.* 2014;14:24.
45. Swedberg K, Young J, Anand I, Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2013; 368(13):1210–1219.
46. Wang D, Oui X, Evaluation of PDE4 for COPD. *Int J COPD.* 2006;1:373–379.
47. Calverley P, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredendroeker D, Fabbri L. Effect of 1-year treatment roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(2):154–161.
48. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report 2014. Available at: www.goldcopd.com
49. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtoryynoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Zalizodefitsytna anemiya» №709 vid 02.11.2015 roku [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid "Iron deficiency anemia" №709 dated 02.11.2015].

(received 01.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 01.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

A. A. Antoniv,
*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State Med-
ical University", 10 Teatralna
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**KIDNEY FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH
CHRONIC RENAL DISEASE AND NONALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS IN THE BACKGROUND OF OBESITY,
THERAPEUTIC CORRECTION OPPORTUNITIES**

Introduction. The increase in the frequency of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) comorbid course on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) cases in people of working age in Ukraine and in the world necessitates conducting research on mechanisms of mutual burden and finding new factors for the progression pathogenesis of this comorbidity.

The **aim** of the study: to establish changes in the functional status of the kidneys and the functional reserve of the kidneys depending on the stage of chronic kidney disease (pyelonephritis) for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis and obesity.

Material and methods of research. 240 patients with CKD (chronic bilateral pyelonephritis) of I–III stage were examined, 145 of them had comorbid NASH and obesity of the 1st degree (1 group), 95 patients were diagnosed with CKD I–III stage without comorbid pathology. Depending on the stage of the CKD, the groups of patients was distributed as follows: 1st group – into 3 subgroups: CKD I stage – 51 patients, CKD II stage – 53 patients, CKD III stage – 41 patients. The 2nd group was divided into 3 subgroups: CKD I stage – 32 patients, CKD II stage – 35 patients, CKD III stage – 28 patients. The control group consisted of 30 practically healthy persons (PHPs). The average age of patients was (49.8 ± 5.8) years. The diagnosis of CKD was made according to the recommendations of the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (2012). The study included patients with CKD I–III stage without a nephrotic syndrome with chronic uncomplicated pyelonephritis in the phase of exacerbation. The glomerular filtration rate (GFR) was investigated by creatinine clearance, calculated using the Cockcroft-Gault formula, as well as by the universal automatic calculator CKD-EPI. In addition to standard research methods (blood creatinine, urea, proteinograms, ionograms, urinalysis, urine analysis by Nechyporenko, Zimnytsky, urine culture with the identification of the pathogen, its amount and sensitivity to antibiotics, etc.), the kidney function was studied after water-salt loading. For aqueous salt loading 0.5 % sodium chloride solution was used in the volume of 0.5 % of the body weight of the patient, and the urine was collected after one hour, the research was conducted as follows: at 7 am, the patient completely cleared the bladder, after which he was offered to drink 0.5 % sodium chloride solution at a rate of 0.5 % of body weight, then for an hour the patient was in a state of rest, after an hour, urine was collected, the volume measured and the creatinine concentration determined according to the standard procedure. Creatinine excretion was calculated by water-salt loading, urine output per minute, GFR by creati-

nine clearance (CC). The increase in excretion of creatinine after aqueous-salt loading relative to the excretion of creatinine at daily diuresis was the magnitude of functional renal reserve (FRR). For the determination of FRR, the presence and magnitude of growth of GFR after saline loading was determined by the Cockcroft-Gaul formula.

Research results. Features of the functional state of the kidneys for the comorbidity of chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis with obesity and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), depending on the stage of CKD, is characterized by a higher degree of reduction of glomerular filtration rate (GFR), degree of hypoalbuminemia, proteinuria than in isolated course. Patients with CKD in I–II stages without comorbid conditions have established a significantly higher functional renal reserve (FRR) in response to water-electrolyte stimulation, which is sufficient in both categories of patients (GFR increase in the range of 28–37 % versus 19–31 % for comorbidity with NASH). Patients with CKD in stage III with nonalcoholic steatohepatitis have significantly reduced FRR, and 4.9 % of patients with comorbidity FRR is absent, which proves the syndrome of the interconnection of NASH with CKD, which is the interdependence of the decrease in GFR with increasing intensity of oxidative stress, decrease in the potential of antioxidant factors protection and hyperproduction of the components of the connective tissue: collagen, hexosamines, sialic acids, cytokeratin-18 against the background of decreased activity of collagenolysis ($p < 0.05$).

Conclusions: Non-alcoholic steatohepatitis significantly aggravates the course of CKD I–III stages with a possible decrease in nitrogen function, glomerular filtration rate, hypoalbuminemia than in the isolated course of CKD only. Patients with CKD of the I–II stages without comorbid conditions have established a significantly higher functional reserve of the kidneys in response to water-saline stimulation, which, at the same time, is sufficient in both categories of patients (GFR increase in the range of 28–37 % versus 19–31 % for comorbidity with NASH) regarding the possibility of improving the function of the kidneys by developing appropriate therapeutic and rehabilitation programs. Patients with CKD stage III with nonalcoholic steatohepatitis have significantly reduced the FRR (growth of GFR by 8.9 % versus 17.5 % in patients without NASH), and 4.9 % of patients with comorbidity had no functional renal reserve (an increase of 3,2 %), which proves the syndrome of the interaction of NASH with the CKD of stage III in the form of almost irreversible changes in the functional state of the kidneys and the need for constant monitoring and prevention of its progression. Correlation analysis of the indices obtained in patients with comorbidity of CKD I–III stage and NASH indicates significant interdependence of reduction of GFR with increasing intensity of oxidative stress, decrease in the potential of antioxidant defense factors (content of reduced glutathione), hyperproduction of connective tissue components (collagen (protein-bound oxyproline), hexosamines, sialic acids), cytokeratin-18 against the background of collagenolysis decrease ($p < 0.05$), which correlate with the intermediate and high power interactions with the index of GFR ($p < 0.05$).

Keywords: chronic kidney disease, nonalcoholic steatohepatitis, glomerular filtration rate, functional renal reserve.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет», вул. Театральна пл., 2,
м. Чернівці, Україна, 58002

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ, МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

У статті наведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей функціонального стану нирок за коморбідності хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) залежно від стадії ХХН, який характеризується вищим ступенем зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), ступенем гіпоальбумінемії, протеїнурії, ніж за ізольованого перебігу. У хворих на ХХН I–II стадій без коморбідних станів встановлено вірогідно вищий функціональний резерв нирок (ФРН) у відповідь на водно-електролітну стимуляцію, який в обох категоріях пацієнтів є достатнім (приріст ШКФ у межах 28–37 % проти 19–31 % за коморбідності з НАСГ). У хворих на ХХН III стадії з неалкогольним стеатогепатитом встановлено істотно знижений ФРН, а у 4,9 % пацієнтів з коморбідністю ФРН відсутній, що доводить синдром взаємообтяження НАСГ із ХХН, який полягає у взаємозалежності зниження ШКФ із зростанням інтенсивності оксидативного стресу, зниженням потенціалу чинників антиоксидантного захисту, гіперпродукцією компонентів сполучної тканини: колагену, гексозамінів, сіалових кислот, цитокератину-18 на тлі зниження активності колагенолізу ($p < 0,05$).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, неалкогольний стеатогепатит, швидкість клубочкової фільтрації, функціональний резерв нирок.

Резюме

А. А. Антонив,
ВГУЗ України «Буковинський
государственный медицинский
университет», ул. Театральная
пл., 2, г. Черновцы, Украина,
58002

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В статье приведены теоретическое обобщение исследования особенностей функционального состояния почек при коморбидности хронической болезни почек (ХБП): хронического пиелонефрита с ожирением и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в зависимости от стадии ХБП, который характеризуется высокой степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), степенью гипоальбуминемии, протеинурии, чем при изолированном течении. У больных с ХБП I–II стадий без коморбидных состояний установлен достоверно более высокий функциональный резерв почек (ФРГ) в ответ на водно-электролитную стимуляцию, которая у обеих категорий пациентов является достаточной (прирост СКФ в пределах 28–37 % против 19–31 % в коморбидности с НАСГ). У больных с ХБП III стадии с неалкогольным стеатогепатитом установлено существенно снижение ФРГ, а у 4,9 % пациентов с коморбидностью ФРГ отсутствует, что подтверждает синдром взаимного отягощения НАСГ с ХБП, который заключается во взаимозависимости снижения СКФ с ростом интенсивности оксидативного стресса, снижения потенциала факторов антиоксидантной защиты, гиперпродукции

компонентов соединительной ткани коллагена, гексозаминов, сиаловых кислот, цитокератина-18 на фоне снижения активности коллагенолиза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, неалкогольный стеатогепатит, скорость клубочковой фильтрации, функциональный резерв почек.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Актуальність дослідження проблеми поєданого перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у хворих на ожиріння істотно зросла в останній час у зв'язку із щорічним підвищенням захворюваності на кожну патологію зокрема, частоти даного виду коморбідності (15–30%), значним переліком ускладнень внаслідок їх прогресування [9–12, 16–22]. Захворюваність на ХХН становить 6–8% дорослого населення світу, водночас, її поширеність останнім часом істотно зросла в категорії населення похилого віку (до 38%), і часто є коморбідною із ожирінням, НАСГ, метаболічним синдромом та його компонентами: цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією тощо [4–8].

З часу прийняття класифікаційних критеріїв діагнозу ХХН (KDIGO, 2012) [14] маркерами ураження нирок вважають наступні критерії: альбумінурія більше 30 мг/добу (протеїнурія більше 150 мг/добу); або альбумін/креатинін сечі більше 3 мг/ммоль або 30 мг/г; зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла); зміни вмісту електролітів у крові та інші зміни, пов'язані з порушенням функцій ниркових каналців (тубулярний ацидоз, нефрогенний нецукровий діабет, синдром Фанконі тощо); мікроструктурні зміни, виявлені при патогістологічному дослідженні тканин нирок; структурні порушення, виявлені при інструментальному обстеженні (полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз, гідрокалікоз, кортикальні інфаркти нирок внаслідок міхурово-сечовідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій тощо); перенесена трансплантація нирки в анамнезі; зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 60 мл/хв/1,73 м² упродовж 3 місяців [7, 14, 15]. З метою визначення ШКФ запропоновано кілька формул. Упродовж тривалого часу для обчислення ШКФ використовують формулу D. Cockcroft та M. Gault (1976), яка передбачає об-

числення ШКФ за кліренсом креатиніну (КК) (1) [7, 14, 15]: $КК = (140 - \text{вік} (р)) \times \text{маса тіла} (кг) / 72 \times \text{креатинін сироватки крові} (мг/дл)$. (1) Для перерахунку в мкмоль/л уміст у крові креатиніну ділять на коефіцієнт 88. Величина КК (мл/хв) дорівнює ШКФ. Для зручності її наводять у відношенні до стандартної площі поверхні тіла людини – 1,73 м².

Враховуючи часте поєднання ХХН та ожиріння, а також той факт, що наведена вище формула обчислення ШКФ дає істотну похибку, А. Saracino та співавт. запропонували у хворих на ожирінням модифікувати формулу таким чином (2): $КК = КК_0 \times (1,25 - 0,012 \cdot \text{ІМТ})^2$, де $КК_0$ – КК за формулою Cockcroft–Gault. Вони показали, що модифікований КК більшою мірою корелює з ШКФ, визначеною методом вимірювання кліренсу 51Cr-ЕДТА [13]. Крім того, з огляду на вищу точність, широке розповсюдження отримала скорочена формула обчислення ШКФ, розроблена робочою групою Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey AS et al., 2006) [15], в якій враховується вік, стать, раса та рівень креатиніну сироватки крові (3, 4): $ШКФ = 186 \times (\text{Креатинін сироватки})^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,208} \times (0,742 \text{ для жінок}) \times (1,210 \text{ для афроамериканців})^3$, де ШКФ (мл/хв/1,73 м²), вік – у роках, креатинін сироватки – у мг/дл; або $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = 175 \times (\text{Креатинін сироватки} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок}) \times (1,212 \text{ для афроамериканців})$, де креатинін – у мкмоль/л (4). Найбільш точним вважають спосіб підрахунку ШКФ за формулою робочої групи з вивчення ХХН: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey AS et al., 2009) [14] за кліренсом креатиніну або цистатину С (5). $ШКФ = 141 \times \text{мін.} (\text{Креатинін}/к, 1)^\alpha \times \text{макс.} (\text{Креатинін}/к, 1)^{-1,209} \times 0,993 \text{ Вік} \times 1,018$ [для жінок] $\times 1,159$ [для афроамериканців], (5) де креатинін сироватки – у мг/дл, α – 0,7 для жінок та 0,9 для чоловіків, α – це -0,329 ступінь для жінок та -0,411 для чоловіків, мінімальне значення вмісту креатиніну/к

або 1, максимальне значення вмісту креатиніну/к або 1. Обчислення за усіма наведеними формулами передбачено розробленим ДУ «Інститут нефрології НАМН України» [7] автоматичним калькулятором ШКФ, який є дуже зручним для користування *on line*.

Зниження показника ШКФ залежить від двох груп причин: 1) зменшення кількості функціонуючих нефронів, що може відбуватися при патології нирок після їх загибелі; це тимчасове зменшення ШКФ у функціонуючих нефронах унаслідок системних або місцевих гемодинамічних змін [1–7]. Сьогодні засвідчує, що розрахункова ШКФ, необхідна для встановлення стадії ШКФ, не вказує на резервні можливості нирок у відповідь на стимули, чи може змінитися за певних обставин, умов, та за коморбідності з іншою соматичною патологією [3, 6]. Показники ШКФ, зафіксовані у стані функціонального спокою, не є достатніми, щоб дійти висновку щодо кількості функціонуючих нефронів, та функціональних можливостей діючих [1, 3–7]. З цього приводу актуальним є дослідження показника функціонального ниркового резерву (ФНР) [3, 6]. Факт підвищення ШКФ у відповідь на певний стимул свідчить про наявність резерву фільтраційної здатності нирок. Кількісною мірою резерву є різниця між максимально стимульованою ШКФ і її базальним рівнем [3, 6]. Залежно від зміни ШКФ у відповідь на стимули розрізняють: збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більш ніж 10 %, знижений ФНР – при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5–10 %; відсутність резерву фільтрації – при прирості ШКФ менше, ніж на 5 % [3]. У здорових осіб приріст ШКФ у відповідь на функціональну стимуляцію коливається у межах 10–60 %, що відображає збереження ФНР і нормальний рівень тиску в ниркових капілярах [3]. Відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, у режимі якого працює нирка, є гранично високим і розглядається як еквівалент станів гіперфільтрації [3].

У експериментальній та клінічній практиці використовують різні види стимуляторів. Інфузія водного розчину суміші амінокислот підвищувала ШКФ на 10–11,2 % [3]. При спільному введенні амінокислот і дофаміну підвищення ШКФ склало 12–20 %. При харчовому навантаженні білком (відвареною несолоною яловичиною 5 г/кг маси тіла або (або 1,5 г білку/кг)) у групі дітей з єдиною ниркою відзначено зростання ШКФ у 2,1 рази ($p < 0,05$). У здорових

осіб навантаження білком викликає підвищення ШКФ від 10 % до 60 % і більше [3], що пов'язують із включенням у роботу «мовчазних» нефронів, які раніше не функціонували. Відсутність підвищення ШКФ у відповідь на білкове навантаження є свідченням того, що всі наявні нефрони виконують максимальне функціональне навантаження і, отже, резерв фільтрації виснажений [3].

У клініці часто застосовують водно-сольове навантаження 0,5 % розчином хлориду натрію об'ємом 0,5 % від маси тіла хворого [3, 6]. У нефрологічно здорових осіб після сольового навантаження ШКФ збільшується за рахунок включення ФНР, що у середньому становить 50 % [3, 6, 10]. Дослідження, проведені у хворих на ХХН I та II ст. показали, що незважаючи на ознаки ушкодження нирок, ФНР не лише не зменшився, а навпаки – зріс у межах 20–30 % [3]. Тобто, на початкових стадіях ХХН відбувається ушкодження нефронів, але кількість їх не зменшується. Це є свідченням можливості патогенетичного обґрунтованого впливу на перебіг ХХН і запобігання подальшому її прогресуванню [3]. Тому, робочою гіпотезою нашого дослідження є перевірка наявності та ступеня ФНР у хворих на ХХН за коморбідності з НАСГ та ожирінням та на підставі отриманих результатів – розробка патогенетичних способів корекції встановлених порушень. Наразі особливості функціонального стану нирок з дослідженням ФНР за коморбідності ХХН із НАСГ не проводились.

Мега дослідження. Встановити зміни функціонального стану нирок та функціонального резерву нирок залежно від стадії хронічної хвороби нирок (піелонефрит) за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 240 хворих на ХХН (хронічний двобічний піелонефрит) I–III стадії, 145 з яких мали коморбідний НАСГ та ожиріння I ст. (1 група), у 95 осіб було встановлено ХХН I–III стадії без коморбідної патології. Залежно від стадії ХХН групи хворих були розподілені наступним чином: 1 група – на 3 підгрупи: з ХХН I ст. – 51 хворий, з ХХН II ст. – 53 хворих, з III ст. – 41 хворий. 2 група розподілилася на 3 підгрупи: з ХХН I ст. – 32 хворих, з ХХН II ст. – 35 хворих, з ХХН III ст. – 28 хворих. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік пацієнтів склав ($49,8 \pm 5,8$) років. Діагностику ХХН здійснювали згідно рекомендаціями

клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012) [7]. У дослідження були включені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі загострення. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) досліджували за кліренсом креатиніну, обчислювали за формулою Кокрофта-Гаулта, а також за допомогою універсального автоматичного калькулятора СКД-ЕРІ [7, 14, 15]. Крім стандартних методів дослідження (вміст у крові креатиніну, сечовини, протеїнограми, іонограми, загального аналізу сечі, аналізу сечі за Нечипоренко, Зимницьким, посіву сечі з визначенням збудника, його кількості та чутливості до антибіотиків тощо) вивчали функції нирок після водно-сольового навантаження [3, 6]. Для водно-сольового навантаження використовували 0,5 % розчин хлориду натрію об'ємом 0,5 % від маси тіла хворого, сечу збирали за одну год. Дослідження проводили наступним чином: о 7-й ранку пацієнт повністю звільнював сечовий міхур, після чого йому пропонували випити 0,5 % розчин натрію хлориду в розрахунку 0,5 % від маси тіла. Далі упродовж години пацієнт перебував у стані спокою. Через годину збирали сечу, заміряли її об'єм і визначали концентрацію креатиніну за стандартною методикою. Обчислювали екскрецію креатиніну при водно-сольовому навантаженні, швидкість сечовиділення за хв, ШКФ за кліренсом креатиніну (КК) [3, 6]. Приріст екскреції креатиніну після водно-сольового навантаження щодо екскреції креатиніну при добовому діурезі становив величину ФНР. Для визначення ФНР, тобто наявності та величини зростання ШКФ після сольового навантаження за формулою Кокрофта – Гаулта [7].

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагноз ожиріння встановлювали на підставі обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$. На підставі підвищення ІМТ 30–34,9 кг/м² встановлювали I ступінь, при ІМТ 35–39,9 кг/м² – II ступінь, ІМТ вище 40 кг/м² – III ст. ожиріння.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середне (M) ± стандартне відхилення (s). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз показників функціонального стану нирок показав, що вміст у крові креатиніну у хворих 1 та 2 груп із ХХН I ст. статистично вірогідно відрізнявся. Так, у хворих 1 групи показник перевищив дані у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів з ХХН II ст. 1 групи вміст креатиніну перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази проти 1,5 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН III ст. вміст у крові креатиніну у хворих 1 групи перевищував дані у ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,9 рази ($p < 0,05$), в усіх випадках із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким чином, коморбідність з НАСГ істотно впливає на функціональні показники стану нирок, зокрема, їх азотовидільну функцію. Дану позицію підтверджують отримані дані вмісту в крові сечовини у порівняльному аспекті між групами (табл. 1). Так, вміст в крові сечовини у хворих із ХХН I ст. перевищував показники у ПЗО відповідно в 1 та 2 групах – у 2,4 та 2,2 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХХН II ст. 1 групи вміст сечовини перевищив показник у ПЗО у 2,5 рази проти 2,4 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН III ст. вміст у крові сечовини у

хворих 1 групи перевищував дані у ПЗО у 2,9 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 2,5 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Аналіз вмісту в крові альбумінів також вказує на істотну різницю між групами порівняння. Зокрема, показник вмісту в крові альбумінів у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО відповідно в 1 та 2 групах – у 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$), однак вірогідної різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). У

пацієнтів з ХХН ІІ ст. 1 групи вміст альбумінів був нижчим від показника у ПЗО у 1,4 рази проти 1,3 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН ІІІ ст. вміст у крові альбумінів у хворих 1 групи був нижчим від нормативних у 1,5 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами хворих із коморбідністю з НАСГ та ХХН ІІ та ХХН ІІІ та на ХХН без коморбідних захворювань ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Показники функціонального стану нирок у хворих на ХХН та НАСГ, ожиріння, хворих на ХХН залежно від стадії ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. виміру	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		І група (НАСГ, ХХН) (n = 145)			ІІ група (ХХН) (n = 95)		
		ХХН І ст. (n = 51)	ХХН ІІ ст., (n = 53)	ХХН ІІІ ст. (n = 41)	ХХН І ст., (n = 32)	ХХН ІІ ст., (n = 35)	ХХН ІІІ ст. (n = 28)
Креатинін, мкмоль/л	75,0 ± 2,0	113,2 ± 2,2*	125,2 ± 1,4*	169,2 ± 2,5*	101,2 ± 2,3 */**	114,2 ± 1,9*/**	143,2 ± 2,4*/**
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	9,0 ± 0,3*	9,5 ± 0,1*	10,9 ± 0,2*	8,5 ± 0,4*	9,0 ± 0,1*/**	9,5 ± 0,2*/**
Альбуміни, г/л	40,2 ± 1,3	32,2 ± 0,8*	27,2 ± 0,5*	26,3 ± 0,4*	33,9 ± 1,0*	29,5 ± 0,3*/**	28,0 ± 0,4*/**
Кліренс креатиніну, мл/хв	102,2 ± 2,6	90,0 ± 1,2*	62,0 ± 1,1*	45,0 ± 0,7*	95,0 ± 1,5*	76,0 ± 1,0*/**	57,0 ± 0,9*/**
ШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,72м ²	101,2 ± 1,6	68,0 ± 1,3*	54,0 ± 1,0*	37,0 ± 0,6*	77,0 ± 1,2*/**	64,0 ± 1,2*/**	46,0 ± 0,7*/**

Примітки: *– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО ($p < 0,05$); **– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів відповідної стадії ХХН із коморбідним перебігом НАСГ та ожиріння ($p < 0,05$).

Наслідком встановлених змін стало істотне зниження ШКФ за кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта та розрахункове за СКД-ЕРІ (табл.1). Так, показник кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО лише у пацієнтів 1 групи (на 11,8 %) ($p < 0,05$), у пацієнтів 2 групи зміни були не вірогідні та вірогідної різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). У пацієнтів з ХХН ІІ ст. 1 групи показник кліренсу креатиніну був нижчим від показника у ПЗО на 39,2 % проти зниження на 25,5 % у 2 групі ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на ХХН ІІІ ст. показ-

ник кліренсу креатиніну у хворих 1 групи був нижчим від нормативних на 55,9 % ($p < 0,05$), у 2 групи – на 44,1 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між хворими із поєднаним перебігом НАСГ і ХХН у порівнянні з хворими на ХХН без коморбідних захворювань ($p < 0,05$). Обчислення ШКФ за СКД-ЕРІ вказує на вищу точність оцінки ШКФ, оскільки показник істотно відрізнявся між групами порівняння, вказуючи на вірогідність нашої робочої гіпотези. Так, показник ШКФ у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО у пацієнтів 1 групи у 1,5 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів 2 групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). У па-

цієнтів з ХХН II ст. 1 групи ШКФ була нижчою від показника у ПЗО у 1,9 рази проти зниження у 1,6 рази у 2 групі ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на ХХН III ст. показник ШКФ у хворих 1 групи був нижчим від нормативних у 2,7 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 2,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між хворими із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН II та ХХН III у порівнянні з хворими на ізольовану ХХН відповідної стадії ($p < 0,05$). Таким чином, функціональний стан нирок у хворих на ХХН за коморбідності з НАСГ щодо показників екскреції азотистих шлаків, втрати альбумінів та інтегрального показника – ШКФ був вірогідно знижений у порівнянні з показниками у хворих на ХХН без коморбідності.

Аналіз показників, що свідчать про функціональний резерв нирок після водно-сольового навантаження, вказує на істотні відмінності показників між групами порівняння (табл. 2). Креатинін плазми крові після навантаження у хворих на ХХН I ст. 1 та 2 груп знизився, однак перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,5 та 1,3 рази ($p < 0,05$). Розрахункова ШКФ і клубочкова фільтрація за кліренсом креатиніну при спонтанному діурезі практично не відрізнялись (табл. 1). ШКФ за КК після сольового навантаження перевищила показник у ПЗО у 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Обчислення ФНР після індукованого сольового діурезу показало зростання ШКФ у хворих обох груп: відповідно, але більш істотно у пацієнтів без коморбідності з НАСГ – на 36,6 % проти 31,1 % у 1 групі ($p < 0,05$), що свідчить про наявність достатнього функціонального ниркового резерву у хворих на ХХН I ст. і нижчі резервні можливості за коморбідності з патологією печінки (табл. 2). Швидкість сечовиділення при сольовому навантаженні у порівнянні зі спонтанним діурезом вірогідно зросла у хворих обох груп ($p < 0,05$). Цікаву закономірність показали результати дослідження функціонального стану нирок за вмістом креатиніну у сечі, який зріс в обох групах хворих на ХХН I, відповідно у 1,8 та 1,6 рази ($p < 0,05$), у результаті чого під впливом водно-сольового навантаження зросла екскреція креа-

тиніну: більш інтенсивно у 2 групі: у 2,2 рази проти 1,5 у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Дійсно, застосування водно-сольової стимуляції і визначення ФРН дає можливість не лише оцінити функціональний стан сечовидільної системи, але і випрацювати тактику щодо можливостей його корекції шляхом застосування поліелектролітних сумішей, а також препаратів амінокислотного походження [10]. Подібні тенденції виявили результати дослідження ФНР у хворих на ХХН II ст, зокрема, ШКФ зросла відповідно у 1 та 2 групах на 19,3 % та 28,9 % ($p < 0,05$) із наявністю істотної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) залишаючись нижчою від нормативних показників відповідно у 2,0 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Креатинін сечі після стимуляції також зріс і перевищив дані у ПЗО у 2,2 та 1,9 рази ($p < 0,05$). На тлі фонового зростання діурезу у більшій мірі у хворих 2 групи показник екскреції креатиніну теж зріс більш інтенсивно в хворих 2 групи і перевищив дані у ПЗО у 2,1 рази проти 1,4 рази у 1 групі ($p < 0,05$). Зростання діурезу і швидкості сечовиділення при водно-сольовому навантаженні відбувається за рахунок збільшення фільтрації на тлі постійної реабсорбції. ФНР при водно-сольовому навантаженні у хворих на ХХН I-II ст. обох груп був позитивним і достатнім, тобто перебував у межах зростання на 19–37 % ($p < 0,05$) при його обчисленні шляхом виявлення приросту фільтрації, як за формулою ШКФ, так і клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну ($p < 0,05$) (табл. 2), що вказує на потенційні резервні можливості нирок і можливу зворотність дисфункції під впливом лікувальних програм.

У хворих на ХХН III ст. 1 групи після водно-сольового навантаження показник ШКФ зріс лише на 8,9 % ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 2 групи – на 17,5 % ($p < 0,05$). Це може бути зумовлено наявністю коморбідної патології печінки (НАСГ) і розцінюється як знижений ФНР – тобто зростання ШКФ у відповідь на стимул у межах 5–10 %. У двох пацієнтів 1 групи (4,9 %) приріст показника ШКФ склав 3,2 %, тобто ФНР був відсутній, що вказує на істотніше ушкодження нирок під впливом дисфункції печінки та зменшення функціонуєчої паренхіми нирок, зокрема, внаслідок їх фіброзування.

Таблиця 2 – Показники функціонального резерву нирок у хворих на ХХН із НАСГ, ожиріння та ХХН без коморбідності залежно від стадії ХХН після водно-сольового навантаження

Показники, од. вимір	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		I група (ХХН, НАСГ) (n = 145)			II група (ХХН) (n = 95)		
		ХХН I ст. (n = 51)	ХХН II ст., (n = 53)	ХХН III ст. (n = 41)	ХХН I ст., (n = 32)	ХХН II ст., (n = 35)	ХХН III ст. (n = 28)
ШКФ за КК, мл/хв	151,2 ± 2,6	118,0 ± 2,2*	74,0 ± 1,3*	49,0 ± 1,7*	129,0 ± 1,5**/**	98,0 ± 1,8**/**	67,0 ± 1,9**/**
ФНР, %	48,2	31,1*	19,3*	8,9*	36,6 **/**	28,9 **/**	17,5 **/**
Діурез, л/60 хв	0,221 ± 0,011	0,335 ± 0,012*	0,317 ± 0,005*	0,289 ± 0,009 *	0,474 ± 0,005 **/**	0,459 ± 0,013 **/**	0,337 ± 0,012 **/**
Креатинін сечі (КС), мкмоль/л	2981 ± 186,1	5552,8 ± 121,2*	6539,3 ± 175,3*	7398,2 ± 138,2*	4912,2 ± 143,3 **/**	5853,8 ± 168,2 **/**	6797,4 ± 184,6 *
Креатинін пл. (КП), мкмоль/л	70,0 ± 2,0	105,8 ± 2,1*	115,1 ± 2,4*	151,7 ± 2,5*	90,2 ± 2,3 **/**	102,5 ± 2,5 **/**	120,8 ± 1,8 **/**
КС/КП	44,3 ± 1,2	52,9 ± 1,5*	56,9 ± 1,3*	48,9 ± 1,1*	54,6 ± 1,4*	57,4 ± 1,8*	56,6 ± 1,2**/**
Екскреція креатиніну, ммоль/хв	0,012 ± 0,0001	0,018 ± 0,0002	0,017 ± 0,0001*	0,014 ± 0,0001*	0,026 ± 0,0001 **/**	0,025 ± 0,0002 **/**	0,019 ± 0,0001 **/**

Примітки: 1.*– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО (p < 0,05); 2.**– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів відповідної стадії ХХН із коморбідним перебігом НАСГ та ожиріння (p < 0,05).

Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність середньої сили та сильного кореляційного взаємозв'язку між показниками ШКФ та інтенсивністю ліпопероксидації (зростання вмісту в крові МА) та окиснювальної модифікації білків (зростання вмісту в крові АКДФГ ОХ) (табл. 3), дефіцитом чинників антиоксидантного

захисту (зниження вмісту глутатіону відновленого), зростанням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену, гексозамінів, сіалових кислот, цитокератину-18, гальмуванням колагенлізу (КЛА, p < 0,05), що свідчить про участь цих чинників у зниженні ШКФ за коморбідності з НАСГ і прогресуванні ХХН.

Таблиця 3 – Матриця кореляційних зв'язків між ШКФ (СКД-ЕРІ) та показниками оксидативного стресу, вмістом компонентів сполучної тканини у крові хворих на ХХН із ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом (r, p)

Показник	МА	АКДФГ ОХ	ГВ	Цитокератин-18	БЗОП	КЛА	СК	ГА
ШКФ	-0,68*	-0,63*	0,70*	-0,81*	-0,78*	0,67*	-0,41*	-0,43*

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції (p < 0,05).

Отримані дані доповнюють концепцію патогенезу взаємообтяження ХХН та НАСГ, ожиріння [10], мотивують до пошуку нових, невідомих раніше механізмів їх прогресування.

ріння [10], мотивують до пошуку нових, невідомих раніше механізмів їх прогресування.

Висновки

1. Неалкогольний стеатогепатит істотно обтяжує перебіг ХХН I–III стадій з вірогідним зниженням азотовидільної функції, швидкості клубочкової фільтрації, гіпоальбумінемії ніж за ізольованого перебігу ХХН.

2. У хворих на ХХН I–II стадій без коморбідних станів встановлено вірогідно вищий функціональний резерв нирок у відповідь на водно-електролітну стимуляцію, який, водночас, в обох категорій пацієнтів є достатнім (приріст ШКФ у межах 28–37 % проти 19–31 % за коморбідності з НАСГ) щодо можливостей підвищення функціональної здатності нирок шляхом розробки відповідних лікувально-реабілітаційних програм.

3. У хворих на ХХН III стадії з неалкогольним стеатогепатитом встановлено істотно знижений ФРН (зростання ШКФ на 8,9 % проти 17,5 % у хворих без НАСГ), а у 4,9 % пацієнтів з

коморбідністю функціональний нирковий резерв був відсутній (приріст склав 3,2 %), що доводить синдром взаємообтяження НАСГ із ХХН III стадії у вигляді майже незворотних змін функціонального стану нирок і потребу в постійному моніторингуванні і попередженні його прогресування.

4. Кореляційний аналіз показників, отриманих у хворих із коморбідністю ХХН I–III ст та НАСГ, вказує на істотну взаємозалежність зниження ШКФ із зростанням інтенсивності оксидативного стресу, зниженням потенціалу чинників антиоксидантного захисту (вміст відновленого глутатіону), гіперпродукцією компонентів сполучної тканини (колагену (БЗОП), гексозамінів, сіалових кислот), цитокератину-18 на тлі зниження колагенолізу ($p < 0,05$), які у взаємозалежності середньої та високої сили корелюють із показником ШКФ ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показ-

ників ШКФ та функціонального резерву нирок у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту та ХХН: хронічного піелонефриту.

References (список літератури)

1. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. [Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease; an update.]. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21: 6820–6834
2. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men.]. *Metabolism.* 2008. 57: 569–576.
3. Ix JH, Sharma K. [Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK.]. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Mar; 21(3): 406–412.
4. Franchini S, Savino A, Marcovecchio ML. et al. [The effect of obesity and type 1 diabetes on renal function in children and adolescents.]. *Pediatr. Diabetes.* 2015, 16: 427–433.
5. KDIGO 2012 [Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.]. *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. [A new equation to estimate glomerular filtration rate.]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
7. Machado MV, Gonçalves S, Carepa F, et al. [Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.]. *Liver Int.* 2012. Feb; 32(2): 241–248.
8. Marcuccilli M, Choncho M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Apr; 17(4): 562.
9. Musso G, Cassader M, Cohnen S, et al. [Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities.]. *Diabetes Care.* 2016. Oct; 39(10): 1830–1845.
10. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, et al. [The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?]. *Current Vascular Pharmacology*, 2017;15:1–15.
11. Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, et al. [The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease on Renal Function in Children with Overweight/Obesity]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17:1218.
12. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes.] *Diabetes Care.* 2014; 37: 1729–1736.
 13. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, et al. [Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease]. *Metabolism.* 2011 May; 60(5): 735–739.

(received 12.09.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 12.09.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

A. Sukharev,

T. Kopitsa,

*Sumy State University, 2,
Rimskogo-Korsakova str, Sumy,
Ukraine, 40007*

THE EFFICACY OF OBSTETRIC PESSARIES IN MULTIPLE PREGNANCY DEPENDING ON THE LENGTH OF CERVIX

The study was conducted in the city maternity hospital of Sumy (Ukraine) at the Department of obstetrics and gynecology of Sumy State University. Information was collected by interviewing and examining pregnant women using special research methods. In addition, the medical records of children born from multiple pregnancies were analyzed. All pregnant women used transvaginal ultrasound scanning.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness of pessarium in multiple pregnancy in women with miscarriage risk depending on the length of the cervix.

We used Simurg pessarium (Belarus). The pessaries were applied in 15-17 weeks.

Pregnancy, delivery and perinatal outcomes were analyzed in 45 women with diamnionic dichorionic pregnancy. All pregnant women were divided into 3 groups according to Dunne cervicometry.

20 pregnant women with cervical length of more than 38 mm did not use diaphragm and tocolytic therapy. Pregnancy proceeded without complications and ended with labor in time.

In 13 women with a cervical length of 26-38 mm, pessarium was applied in connection with the threat of miscarriages. Tocolytic therapy was not used. Term labor was observed in 92.3% of cases. The average weight of the fetuses was 2875+375 g.

In 12 women with a cervical length of 16-25 mm pessarium was installed in connection with threatened miscarriages, and tocolytic therapy was used. Spontaneous vaginal delivery was observed in 75.0% of the women. Premature break of amniotic fluid was observed in 40.0%. The average weight of the fetuses was 2750 + 335 g. Newborns had the lowest score at birth.

Comparative analysis helped to conclude that the results of uncomplicated pregnancy gestation and with the obstetric pessarium in women with the cervix length 26-38 mm did not differ significantly.

Based on the findings, practical recommendations are proposed. The recommendations that were made as a result of the study were implemented in the work of the maternity hospital.

The prospect of further research requires further study of the problems of antenatal care in multiple pregnancies, prevention of gestational complications, optimization of labor, prevention of perinatal losses.

Keywords: multiple pregnancy, miscarriage, pessarium.

Corresponding author: zalivna7308@gmail.com

Резюме**А. Б. Сухарєв,
Т. В. Копица,***Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЯ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ДОВЖИНИ ШИЙКИ МАТКИ**

Вивчено особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених при загрозі переривання багатоплідної вагітності у 25 вагітних після введення акушерського песарія за наявності вкорочення шийки матки і у 20 вагітних із неускладненим перебігом багатоплідної вагітності. Встановлено, що лікувальний ефект акушерського песарія залежить від довжини шийки матки, а саме: чим коротша шийка матки, тим вища частота передчасних пологів. Результати дослідження дозволяють припустити, що після встановлення акушерського песарія відбувається пролонгація вагітності, а при довжині шийки матки від 26 до 38 мм перебіг багатоплідної вагітності наближається до фізіологічного. Акушерський песарій не чинить негативного впливу на перебіг пологів, використання методів оперативного розродження, стану новонароджених.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, невиношування, акушерський песарій.

Резюме**А. Б. Сухарєв,
Т. В. Копица,***Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна,
40007***ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ**

Изучены особенности клинического течения беременности, родов, состояние новорожденных при угрозе прерывания многоплодной беременности у 25 беременных после введения акушерского пессария при наличии укорочения шейки матки и у 20 беременных с неосложненным течением многоплодной беременности. Установлено, что лечебный эффект акушерского пессария зависит от длины шейки матки: чем короче шейка матки, тем выше частота преждевременных родов. Результаты исследования позволяют предположить, что после установки акушерского пессария происходит пролонгация беременности, а при длине шейки матки от 26 до 38 мм течение многоплодной беременности приближается к физиологическому. Акушерский пессарий не оказывает отрицательного влияния на течение родов, использование методов оперативного родоразрешения, состояние новорожденных.

Ключевые слова: многоплодная беременность, невынашивание, акушерский пессарий.

Автор, відповідальний за листування: zalivna7308@gmail.com

Вступ

Багатоплідні вагітності складають 0,7–1,5 % від усіх вагітностей. За останні 20 років їх частота значно підвищилася [5, 10]. У 60–70 % жінок це пов'язано з частим використанням індукції овуляції, та стимуляції супероуляції у програмах допоміжних репродуктивних технологій, включаючи екстракорпоральне запліднення і перенесення ембріонів [6, 9]. Багатопліддя супроводжується великою кількістю ускладнень вагіт-

ності та пологів: гестози, невиношування вагітності, передчасні пологи, анемії, гестаційний діабет, затримка розвитку плода, синдром фето-фетальної трансфузії, аномалії положення плоду і розташування плаценти, багатоводдя та маловоддя, кровотечі. Це призводить до материнської захворюваності і смертності [8].

Лікування і профілактика невиношування вагітності – одне з найбільш актуальних завдань сучасного акушерства. У популяції частота передчасних пологів при багатоплідній вагітності в

розвинутих країнах складає 8–20 %. Одним із основних патогенетичних механізмів передчасних пологів є структурні зміни шийки матки. При цьому єдиним достовірним прогностичним маркером загрозливих передчасних пологів є несвоєчасне дозрівання шийки матки (коротка шийка матки).

Загальноприйнятим методом діагностики короткої шийки є трансвагінальне УЗД, яке має високу прогностичну цінність. При цьому вагінальне обстеження дозволяє уточнити і виявити цілий ряд особливостей шийки матки: її розташування, консистенцію, прохідність цервікального каналу, стан зовнішнього і внутрішнього вічок та розташування передлеглої частини плода [1, 4].

До консервативних методів лікування істмікоцервікальної недостатності відносять встановлення акушерського песарія. Історія застосування песаріїв нараховує тисячі років. Єгиптяни першими описали пролапс тазових органів і стали використовувати песарії. Упродовж тривалого часу вагінальні песарії застосовували для лікування опущення та випадіння внутрішніх статевих органів. Завдяки модернізації та вдосконаленню песарії широко застосовуються і у XXI столітті. У сучасному акушерстві історія песарія бере початок із 1950 року. Згідно з першими повідомленнями для запобігання передчасних пологів були використані моделі песаріїв для лікування пролапсу геніталій. У кінці 1970-х років Hans Arabin у західній Німеччині розробив суцільний конусоподібний акушерський песарій, виготовлений із гнучкого силікону. Методика застосування песарія проста. Встановити його може будь-який лікар акушер-гінеколог, при цьому не потрібна анестезія, процедура легко переноситься пацієнтками, тому постановка його можлива як у стаціонарі, так і на амбулаторному прийомі. У країнах Європи і США, незважаючи на відсутність спеціальної підготовки по встановленню акушерського песарія, до 80 % гінекологів використовують його у повсякденній практиці. Встановлювати песарії можна в різні терміни гестації – від 14 до 34 тижнів. Песарії застосовують як профілактично в групах ризику по розвитку істмікоцервікальної недостатності, так і після накладання шва на шийку матки для зменшення навантаження на ділянку швів. Установка акушерського песарія Arabin у жінок із одноплідною вагітністю та короткою шийкою матки (за даними цервікометрії довжина < 25 мм) у терміні гестації 18–22 тижні дозволила знизити частоту передчасних пологів у 3 рази. При цьому виявля-

но значне зниження частоти пологів у термін до 32-го тижня і неонатальної смертності [10]. На думку багатьох авторів застосування песарія при багатоплідній вагітності у жінок із короткою шийкою матки значно знижує частоту несприятливих перинатальних наслідків [2, 3].

Фахівці при оцінці економічної ефективності встановлення акушерського песарія для попередження передчасних пологів у вагітних із двійнею прийшли до висновку, що у жінок із багатоплідною вагітністю й акушерським песарієм витрати на лікування достовірно менші, ніж у пацієнток без песарія [7].

Мега дослідження: порівняльна оцінка ефективності застосування акушерського песарія у лікуванні невиношування при багатоплідній вагітності з урахуванням довжини шийки матки.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі міського клінічного пологового будинку впродовж 2013–2018 років. Під спостереженням знаходилися вагітні з дихоріальною діамніотичною двійнею і точно встановленим терміном гестації, який визначався при ультразвуковому обстеженні в термінах 11–13 тижнів вагітності. Проводилась трансвагінальна цервікометрія. Для цього використовувався сучасний ультразвуковий апарат «MyLabSeven» із трансвагінальним датчиком 6,5 МГц. При ультразвуковому дослідженні звертали увагу на кількість і стан плодів, тип плацентациї у вагітних, визначалися довжина шийки матки та її форма внутрішнього зіву (Т-, Y-, V- і U) [рис. 1, 2].

У роботі використовували песарій із біологічно інертного поліетилену фірми «Сімург», Білорусь. Песарій вводили вагітним у денному стаціонарі в термінах 15–17 тижнів після зменшення маткової активності при довжині шийки матки менше 38 мм. Вагітні перебували на лікуванні в денному стаціонарі і отримували токолітики, препарати прогестерону, фізіотерапевтичні процедури. Перед введенням песарія проводили обстеження і за необхідності санацію піхви. При спостереженні за жінками після введення песарія проводилося регулярне бактеріоскопічне дослідження вагінальних мазків. За необхідності проводили бактеріологічні посіви з цервікального каналу. У плановому порядку акушерський песарій видаляли в терміні вагітності 37 тижнів або з початком пологової діяльності при відходженні навколоплідних вод. Після видалення песарія за відсутності пологової діяльності впродовж 5–7 днів проводилась санація статевих шляхів.



Рисунок 1 – Т-подібна форма маткового зіву у випадку пролабування плідного міхура

Усього під спостереженням перебувало 45 вагітних із дихоріальною діамніотичною двійнею. У залежності від довжини шийки матки згідно даних цервікометрії пацієнтки були поділені на 3 групи. До I групи ввійшло 20 жінок із довжиною шийки матки при першому УЗД понад 38 мм, у яких вагітність проходила без ускладнень і закінчилася терміновими пологам. Акушерський песарій під час вагітності не застосовувався. II групу склали 13 жінок із довжиною шийки матки

за даними цервікометрії 26–38 мм, яким у зв'язку з наявністю ознак невиношування був установлений розвантажувальний акушерський песарій. До III групи включено 12 жінок із довжиною шийки матки за даними цервікометрії 16–25 мм, яким також у зв'язку з наявністю ознак невиношування був установлений розвантажувальний акушерський песарій. Вивчено загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу вагітності та пологів.



Рисунок 2 – U-подібна форма маткового зіву у випадку пролабування плідного міхура

Стан новонароджених оцінювався при народженні за шкалою Апгар і Сільвермана, проводилася оцінка ступеня гіпотрофії новонароджених. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосовували метод відмінності з використанням t-критерію Ст'юдента (використанням пакета Microsoft Office Excel 2010 и StatSoft Statistica 6.1.). Отримані результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт достовірності p , який знаходили за таблицею Ст'юдента, був меншим 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежуваних I групи склав $26,4 \pm 3,9$ роки, II – $26,1 \pm 4,1$ роки, III – $26,5 \pm 4,5$ роки, ($p > 0,05$). Пацієнтки всіх груп були однорідними за характером екстрагенітальної патології. Теперішня вагітність була першою у 5 (25,0 %) жінок I групи, 2 (15,0 %) жінок II групи, 2 (16,6 %) жінок III групи. У I групі попередні вагітності закінчилися терміновими пологами. У 2 (15,4 %) жінок із II групи теперішня вагітність була першою, а у 11 – повторною. У 2 (15,4 %) жінок вагітності закінчилися передчасними пологами в терміні до 37 тижнів. У 6 (46,1 %) жінок в анамнезі були медичні і у 7 (53,8 %) мимовільні аборти. Усі жінки III групи були повторно вагітними. Із них у 8 (66,6 %) попередні вагітності закінчилися передчасними пологами до 34 тижня вагітності і у 2 (16,6 %) – до 28 тижня вагітності. У 10 (83,3 %) жінок в анамнезі були самовільні викидні і у 4 (30,0 %) – штучні аборти.

Жінки з неускладненим перебігом вагітності знаходилися під наглядом дільничного акушер-гінеколога амбулаторно. Вагітні II і III груп госпіталізувалися до стаціонару у зв'язку із загрозою переривання вагітності в терміні 13–18 тижнів. Лікування включало лікувально-охоронний режим, токолітичну терапію (ніфідіпін, гініпрал, ритордин) згідно наказу МОЗ України № 624, гормональну терапію (препарати прогестерону), установку акушерського песарія. Після виписки зі стаціонару дві вагітні III групи були повторно госпіталізовані до стаціонару у зв'язку із загрозою переривання вагітності.

У всіх вагітних I групи вагітність закінчилася терміновими пологами в терміні вагітності понад 37 тижнів. У жінок II групи термінові пологи були у 12 (92,3 %), а в III – у 9 (75,0 %) вагітних. Передчасні пологи у II групі жінок спостерігалися у терміні вагітності 36 тижнів. Серед пацієнток III групи передчасні пологи

відбулися у 2 вагітних у терміні 34 тижні і в 1 вагітній – у терміні 36 тижнів. Перебіг пологів ускладнився передчасним вилиттям навколоплідних вод однаково часто у вагітних усіх груп: у 3 ($10,0 \pm 6,8$ %) пацієнток I групи, у 4 ($25,0 \pm 9,9$ %) жінок II групи і у 5 ($40,0 \pm 16,3$ %) вагітних III групи ($p > 0,05$). Безводний проміжок не перевищував відповідно $8,5 \pm 1,4$ год., $8,3 \pm 2,2$ год., $8,8 \pm 1,4$ год. і не відрізнявся в обстежуваних вагітних ($p > 0,05$). Середня тривалість пологів була однаковою і становила $12,5 \pm 2,2$ год. у жінок I групи, $9,4 \pm 1,4$ год. у пацієнток II групи, $9,5 \pm 1,7$ год. у вагітних III групи. Середній об'єм крововтрати при пологах через природні родові шляхи був також однаковим ($p > 0,05$) і склав у жінок I групи $320,4 \pm 22,4$ мл, II групи – $319,6 \pm 34,7$ мл, III групи – $322,0 \pm 23,4$ мл. Випадків патологічної крововтрати під час пологів через природні родові шляхи в обстежуваних усіх груп не було.

Розродження шляхом кесаревого розтину було проведено у 4 ($20,0 \pm 8,9$ %) вагітних I групи, у 4 ($23,1 \pm 9,2$ %) пацієнток II групи, у 3 ($25,0 \pm 13,3$ %) жінок III групи. У вагітних I групи 3 операції кесаревого розтину проводилися у плановому порядку. Показаннями до операції у 2 вагітних було тазове передлежання першого плоду з двійні, у 1 жінки – поперечне положення першого з плодів. У 1 пацієнтки показанням до операції був дистрес плоду в пологах. У жінок II групи 1 операція проведена у зв'язку з дистресом під час вагітності одного з плодів, 1 – через поперечне положення першого плоду і 1 – у зв'язку з тазовим передлежанням першого плоду. У пацієнток III групи виконано 3 операції: 1 операція у зв'язку з поперечним положенням одного з плодів, 1 – у зв'язку з дистресом під час вагітності і 1 ургентна операція кесаревого розтину з приводу дистресу плода під час пологів. Крововтрата під час кесаревого розтину значно варіювала.

У пацієнток усіх груп перинатальних втрат не було.

При вивченні стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп були отримані наступні результати. Середня вага новонароджених I групи склала 3280 ± 275 г, у II групі – 2875 ± 375 г, у III групі – 2750 ± 335 г і ($p > 0,05$). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини достовірно не відрізнялася і була відповідно у новонароджених I групи $7,3 \pm 1,4$ бали і $8,1 \pm 1,5$ бали, II групи –

7,4 ± 1,4 бали і 8,3 ± 1,4 бали, III групи – 7,2 ± 1,6 і 8,6 ± 1,4 бали.

Результати дослідження дозволили зробити висновок, що перебіг вагітності в жінок із дихоріальною діамніотичною двійнею із неускладненим перебігом вагітності та жінок із дихоріальною діамніотичною двійнею і загрозою переривання вагітності та використання акушерського пєсарія при довжині шийки матки 26–38 мм. достовірно не відрізнявся. Відсутність повторних госпіталізацій свідчила про хороший лікувальний ефект, який був досягнутий у ре-

Висновки

1. Трансвагінальне ультразвукове дослідження стану шийки матки при багатоплідній вагітності має високу прогностичну цінність.
2. Лікувальний ефект акушерського пєсарія залежить від довжини шийки матки: чим коротша шийка матки, тим вища частота передчасних пологів.
3. Постановка пєсарія на шийку матки довжиною більше 26 мм дозволяє виношувати вагіт-

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленні вивчення проблем антенатального нагляду за багатоплідною вагітністю, а саме необхідності включення трансвагінальної

зультаті застосування пєсарія. Важливим є відсутність витрат на медикаментозне лікування при подальшому спостереженні за вагітною із багатоплідною вагітністю. При довжині шийки матки менше 25 мм застосування акушерського пєсарія у комплексній терапії загрози переривання вагітності у більшості випадків не дозволила виносити вагітність до терміну нормальних пологів. Однак відсутність перинатальних втрат слід вважати успіхом застосування акушерського пєсарія.

ність без застосування медикаментозної терапії.

4. Методика використання розвантажувального акушерського пєсарія у вагітних із багатоплідністю за відсутності короткої шийки матки дозволяє пролонгувати вагітність до терміну пологів у 90 % жінок.
5. Акушерський пєсарій не чинить негативного впливу на перебіг пологів, використання методів оперативного розродження, стан новонароджених.

цервікометрії до обов'язкового алгоритму обстеження при багатоплідній вагітності, визначенні оптимального терміну введення акушерського пєсарія, корекції лікування у бік зменшення медикаментозної терапії невиношування.

References (список літератури)

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 372
2. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratona E. et al. [Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix.] *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 146.
3. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K. et al. [Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis.] *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 42.e1.
4. Vousden N, Hezelgrave N, Carter J. et al. [Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy?] *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 188: 129.
5. Levakov SA, Borovkova EI, Sheshukova NA, Borovkov IM. [Management of patients with cervical insufficiency.] *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/ Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016;(2): 64-69 (in Russian).
6. Bєspalova ON, Sargsyan GS. [Pessaries in clinical practice.] *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2015;(2):97-108.
7. Liem SM, van Baaren GJ, Delemarre FM, et al. [Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial).] *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:338-45. doi:10.1002/uog.13432.

8. Krasnopolskiy VI, Novikov SV, Zharova, AA. [Management of pregnancy and childbirth in multiple pregnancies] *Almanac of clinical medicine*. 2015;(37) :32–34.
9. Makatsaria NA. [Monochorionic multiple pregnancy] *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):14–18.
10. Nikitina IM. [Experience of using unloading obstetric pussy in preventing

miscarriage in multiple pregnancy] *Perinatology and pediatrics*. 2017;1(69):51–58.

(received 17.09.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 17.09.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

V. B. Radchuk,

N. V. Hasiuk,

P. A. Hasiuk,

R. A. Levandovskiy,

I. Horbachevsky Ternopil State

Medical University, 1 Voli sq.,

46001 Ternopil, Ukraine

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE CELLULAR COMPOSITION OF GUMS IN CLINICAL OBSERVATIONS WITH TIME DEPENDING ON THE TYPE OF ODONTOPREPARATION FOR CERMET STRUCTURES

Introduction. The study of the effect of odontopreparation under the cermet structures on the morphofunctional changes in the tooth tissues makes it possible to characterize the features of the preparation of the teeth for this type of structures in order to maintain the viability and functioning of the pulp. The issues of reactive changes in the gums depending on the type of odontopreparation and the predictability of the long-term results of prosthetics, taking into account the individualized approach in the age aspect, remain insufficiently studied.

Purpose. Optimize approaches to odontopreparation under full cermet structures with the creation of a ledge and without it, proceeding from the patterns of morphological changes in the cellular composition of the gums in conditions of various types of odontopreparation.

Materials and Methods. The material was collected from patients from the surface of the marginal part of the gum by scraping, using a crescent trowel on day 45 of clinical observations. The collected material was applied to a sterile objective glass, fixed by dry fixation at room temperature, under open-air conditions, followed by Romanovsky-Gimsa staining.

Discussion. The study of cellular gum composition in the area of the prepared teeth of patients of both clinical groups of observations on the 45th day after odontopreparation, based on scientific data on the renewal of the epithelium of the oral mucosa, which for gums is 41–57 days, according to V. L. Bykov.

In the cellular composition of the gums of patients of the first group, intermediate epithelial cells predominated, if surface cells and horny scales are present. Intermediate cells had a centrally located rounded nucleus, an azure-positive cytoplasm and an elongated form, implanted plasmolemma. Intermediate cells with the phenomena of cytopathology. Segmented nucleated leukocytes with clearly segmented nuclei and their individual young forms. The heterogeneity of myeloid cells, as a response to the high activity of the inflammatory process, indicates the differentiation of leukocytes. A powerful microbial composition subsequently initiates necrobiotic processes in epithelial cells, and segmented neutrophils. Along with this, due to phagocytosis, the cytoplasm of segmented neutrophilic leukocytes is destroyed, the so-called incomplete phagocytosis.

Cellular gum composition in the region of the prepared vital teeth of patients of the second group, represented by multilayered flat epithelium. Interim epithelial cells predominated, provided that surface cells and horny scales were present. Available single representatives of rod-like flora and intermediate basophilic epithelial cells are predominantly cubic

or polygonal, with azur-positive granules in the cytoplasm. The nucleus is round, sometimes oval.

Cellular gum composition in the region of the prepared endodontically treated teeth in the patients of both groups is represented by multi-layered flat epithelium with intermediate surface cells and horny scales. Single lymphocytes and segmental leukocytes were visualized. One of the definite differences in the qualitative rearrangement of the cells of both groups' individuals was the appearance of epithelial cells in the cellular structure, with signs of irritation in the form of a sharp basophilia, homogenization and vacuolization of the cytoplasm as a manifestation of a dystrophic process. Taking into account the fact that in the scraping cells of the inflammatory reaction are rare gingival changes in this term of observations should be stated as those that arose because of epithelium differentiation violation accordingly as a compensatory adaptive response to periodontal fibrosis and, to a lesser extent, as a response to odontopreparation.

Conclusions. The results of a complex cytological study indicate that the above tinctorial features of gingival epitheliocytes in the cellular composition of patients in both groups of clinical observations reflect the functioning of the protective mechanisms of gum tissue in norm and provide their homeostasis.

Keywords: morphological changes in the cellular composition of gums, cermet structures, intermediate epitheliocytes, segmented leukocytes, cytoplasmic vacuolization, compensatory adaptive response, periodontal fibrosis.

Corresponding author: radchuk@tdmu.edu.ua

Резюме

В. Б. Радчук,

Н. В. Гасюк,

П. А. Гасюк,

Р. А. Левандовський,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», м. Тернопіль, майдан Волі, 1, Україна, 46001

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КЛІТИННОГО СКЛАДУ ЯСЕН В ДИНАМІЦІ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ОДОНТОПРЕПАРУВАННЯ ПІД МЕТАЛОКЕРАМІЧНІ КОНСТРУКЦІЇ

Вступ. Вивчення впливу одонтопрепарування під металокерамічні конструкції на морфофункціональні зміни тканин зуба дає можливість характеризувати особливості препарування зубів під даній вид конструкцій з метою збереження життєздатності та функціонування їх пульпи. Недостатньо вивченими залишаються питання реактивних змін ясен залежно від виду одонтопрепарування та прогнозованості віддалених результатів протезування з урахуванням індивідуалізованого підходу у віковому аспекті.

Мета дослідження. Оптимізувати підходи до одонтопрепарування під повні металокерамічні конструкції із створенням уступу та без нього, виходячи із закономірностей морфологічних змін клітинного складу ясен за умов різних видів одонтопрепарування.

Матеріали та методи. Забір матеріалу у пацієнтів проводили з поверхні маргінальної частини ясен шляхом зішкрябу, за допомогою серпоподібної гладилки на 45 добу клінічних спостережень. Забраний матеріал наносили на стерильне предметне скло, фіксували методом сухої фіксації при кімнатній температурі, за умов відкритого доступу повітря, з подальшим забарвленням за методикою Романовського-Гімзи.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведено вивчення клітинного складу ясен в ділянці відпрепарованих зубів пацієн-

тів обох клінічних груп спостережень на 45 добу після одонтопрепарування, беручи за основу наукові дані стосовно оновлення епітелію слизової оболонки порожнини рота, який для ясен складає 41–57 діб, за даними В. Л. Бикова.

У клітинному складі ясен пацієнтів першої групи переважали проміжні епітеліоцити, за умови наявності поверхневих клітин та рогових лусочок. Проміжні клітини мали центрально розташоване округлої форми ядро, азур-позитивну цитоплазму та видовжену форму, плазмолема узурована. Проміжні клітини з явищами цитопатології. Сегментоядерні лейкоцити із чітко сегментованими ядрами та їх поодинокими юними формами. Гетерогенність клітин мієлоїдного ряду, як реакція на високу активність запального процесу, вказує на диференціювання лейкоцитів. Потужний мікробний склад в подальшому ініціює некробіотичні процеси в епітеліоцитах, та сегментоядерних нейтрофілах. Поряд з цим, за рахунок фагоцитозу, відбувається руйнування цитоплазми сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів, так званий незавершений фагоцитоз. Клітинний склад ясен в ділянці препаративних вітальних зубів пацієнтів другої групи, представлений багат шаровим плоским епітелієм. Переважали проміжні епітеліоцити, за умови наявності поверхневих клітин та рогових лусочок. Наявні поодинокі представники паличкової флори, та проміжні базофільні епітеліоцити переважно кубічної або полігональної форми, із азур-позитивними гранулами в цитоплазмі. Ядро округле, іноді овальне. Клітинний склад ясен в ділянці препаративних депульпованих зубів у пацієнтів обох груп представлений багат шаровим плоским епітелієм із проміжними, поверхневими клітинами та роговими лусочками. Візуалізувалися поодинокі лімфоцити та сегментоядерні лейкоцити. Однією із визначених відмінностей якісної перебудови клітин осіб обох груп була поява в клітинному складі епітеліоцитів, із ознаки подразнення у вигляді різкої базофілії, гомогенізації і вакуолізації цитоплазми як прояв дистрофічного процесу. Із урахуванням того, що в зішкрябі клітини запальної реакції поодинокі, то зміни ясен в даний термін спостережень слід констатувати як ті, які виникли внаслідок порушення диференціації епітелію, відповідно як компенсаторно-адаптивна відповідь на фіброз періодонту та в меншій мірі як реакція на одонтопрепарування.

Висновки. Результати комплексного цитологічного дослідження вказують, що вищенаведені тинкторіальні особливості ясенних епітеліоцитів у клітинному складі пацієнтів обох груп клінічних спостережень відображають функціонування захисних механізмів тканин ясен в нормі та забезпечують їх гомеостаз.

Ключові слова: морфологічні зміни клітинного складу ясен, металокерамічні конструкції, проміжні епітеліоцити, сегментоядерні лейкоцити, компенсаторно-адаптивна відповідь, фіброз періодонту.

Резюме**В. Б. Радчук,****Н. В. Гасюк,****П. А. Гасюк,****Р. А. Левандовський,***Харьковский национальный
медицинский университет,
проспект Ленина, 4, Харьков,
Украина, 24089***ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ДЕСНЫ В ДИНАМИКЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИЯ ПОД МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ**

Изучение влияния одонтопрепарирования под металлокерамические конструкции на морфофункциональные изменения тканей зуба и окружающих тканей дает возможность характеризовать реактивные изменения десен в зависимости от вида одонтопрепарирования и прогнозировать отдаленные результаты протезирования с учетом индивидуализированного подхода в возрастном аспекте. Целью исследования есть оптимизация подходов к одонтопрепарированию под полные металлокерамические конструкции, исходя из морфологических изменений клеточного состава десен. Забор материала у пациентов проводили с поверхности маргинальной части десны путем соскобов с помощью серповидной гладилки на 45 сутки клинических наблюдений с последующей окраской по методике Романовского-Гимза. Проведено изучение клеточного состава десны в области отпрепарированных зубов пациентов обеих клинических групп наблюдений на 45 сутки после одонтопрепарирования, основываясь на научных данных по обновлению эпителия слизистой оболочки полости рта, который для десен составляет 41–57 суток. Результаты комплексного цитологического исследования указывают, что вышеприведенные тинкториальные особенности десневых эпителиоцитов в клеточном составе пациентов обеих групп клинических наблюдений отражают функционирование защитных механизмов тканей десны в норме и обеспечивают их гомеостаз.

Ключевые слова: морфологические изменения клеточного состава десен, металлокерамические конструкции, промежуточные эпителиоциты, сегментоядерные лейкоциты, вакуолизация цитоплазмы, компенсаторно-адаптивный ответ, фиброз периодонта.

Автор, відповідальний за листування: radchuk@tdmu.edu.ua**Introduction**

The rapid development of modern dentistry, in particular orthopedic, focuses on the introduction of new technologies, materials and algorithms into clinical practice, in order to improve the quality of treatment and to prevent possible both local and remote complications [1]. Currently, metal-free ceramic structures and their automated manufacturing systems are being actively used. However, along with this, actual ceramic-metal dentures and single crowns remain in connection with affordability in the price aspect in comparison with all-ceramic constructions [2]. The clarification of odontopreparation influence on morphofunctional changes in the tooth tissues makes it possible to affirm about the features of teeth preparation for this type of non-removable orthopedic structures in order to preserve the viability and functioning of

their pulp. However, insufficiently studied remain questions about the issues of reactive changes in the gums depending on the type of odontopreparation and the predictability of the long-term results of prosthetics, taking into account the individualized approach in the age aspect. Thus, the question of optimizing the approaches of odontopreparation for full cermet structures, based on the patterns of morphological changes in the cellular composition of the surrounding gums, is an actual and promising scientific direction [3].

The work is part of "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University" Therapeutic Dentistry Department scientific research work «Development of new individualized approaches to the diagnosis, treatment and prevention of dental diseases in patients with primary and secondary lesions of oral tissues based on the study of pathogenetic mecha-

nisms» State registration number 0117U003024 and of "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University" Orthopedic Dentistry Department scientific research work "Pathogenetic approaches to the treatment of major dental diseases on the basis of the study of the mechanisms of damage to the tissues of the oral cavity on the background of concomitant somatic pathology." State registration number 0116U4005076.

The purpose of the study. Optimize approaches to odontopreparation under full cermet structures with the creation of a ledge and without it, proceeding from the patterns of morphological changes in the cellular composition of the gums in conditions of various types of odontopreparation.

Material and methods. Causal relationships between various types of odontopreparation and the course of the process of gums cellular composition differentiation on the 45th day of clinical observations that arise because of orthopedic treatment with full metal-ceramic structures.

To solve the tasks, a clinical dental examination of male patients was conducted. According to the age aspect, randomization was carried out according to the Age Classification of the World Health Organization, namely the young people surveyed from 25 to 44 years old. After the initial dental examination, patients were randomized to two main groups of observations, depending on the type of odontopreparation, the state of the tooth pulp and the complex of planned morphological studies. In patients at the time of the examination, analyzing the history, excluded diseases of the digestive tract, ENT-organs, cardiovascular system and endocrine system, purulent-septic states, specific inflammatory processes, alcohol and acute food abuse, smoking. Clinical criteria that were taken into account when forming the groups of clinical observation objects were the young age of patients; anamnestic data of patients (heredity) and term of premature loss of teeth not more than 2 years; data of objective examination (absence of diseases of periodontal tissues and oral mucosa). The first group of clinical observations included cases where odontopreparation for metal-ceramic structures was carried out with the creation of a classic rounded beveled ledge in the cervical area, and in the second group – cases in which odontopreparation was performed with maximum preservation of the cervical part of the crown – a symbol of the ledge. To standardize the examination and minimize the trauma of the gingival margin, preparations for the cermet constructions were performed at the level of the marginal

part of the gum. In order to unify further results, the collection of gingival epithelium material was carried out at the same time of day under the conditions of the previous appropriate preparation, immediately after preparation and 45 days after preparation. As the control group, the average statistical values of the percentage of different classes of epithelial gum cells were taken, taking into account age and sex [4, 5]. The material was collected using a crescent trowel followed by applying to a sterile objective glass, fixed by dry fixation at room temperature, under open-air conditions and stained by Romanovsky-Gimza.

Research and discussion. The study of cellular gum composition in the area of the prepared teeth of patients of both clinical groups of observations on the 45th day after odontopreparation, based on scientific data on the renewal of the epithelium of the oral mucosa, which for gums is 41–57 days, according to V. L. Bykov was conducted [6].

The cellular gum composition in the region of the prepared vital teeth of patients of the first group is represented by multilayered flat epithelium. It should be noted heterogeneous heterogeneity of epithelial cells and as a consequence of the epithelial gingiva. Compared to the cellular composition recorded at the time of the initial examination, on the 45th day it underwent significant qualitative changes. In the cellular composition of the gums for this period of observation, intermediate epithelial cells predominated, provided that surface cells and horny scales are present. Intermediate cells had a centrally located rounded nucleus, an azure-positive cytoplasm, and an elongated shape. It should be noted that plasmolysis is inserted into this class of cells and their predominantly accumulated location. In this case, in the part of intermediate cells, at this time of observation the phenomena of cytopathology were determined. In the cytoplasm of part of the intermediate epitheliocytes of the examined contingent individuals, there is glycogen in the form of azur-positive granules, confirming the results of the study of the precursors regarding the ability of multilayered planar epithelium to synthesize and accumulate a large amount of this metabolite under the conditions of the inflammatory process in the gums [7, 8].

Along with the above epithelial cells, segmented white blood cells with a clear segmentation of nuclei and their separate juvenile forms were visualized in the cell composition. The above facts reflect the amplification of the phagocytic reaction of segmented neutrophils, while in the process of phagocytosis, leukocytes experience specific

changes in the form of restructuring of the nuclear apparatus, while in the epithelial cells of the gums there are necrobiotic processes, primarily in the cytoplasm and then in the nucleus. The heterogeneity of myeloid cells, as a response to the high activity of the inflammatory process, indicates the differentiation of leukocytes. The intensive microbial composition subsequently initiates necrobiotic processes in both epithelial cells and segment neutrophils. In parallel with this, due to phagocytosis, the cytoplasm of segmented neutrophilic leukocytes is destroyed.

The coccal microflora is contained and adheres not only on the surface of epithelial cells, but also on the surface of segmented neutrophilic leukocytes. It should be noted the intensification of the microbial composition represented by cocci, which adheres to the surface of epithelial cells.

Cellular gum composition in the region of prepared vital teeth of patients of the second group is stereotypic, represented by multilayered flat epithelium. In comparison with the qualitative characteristics at the time of the initial examination, it also underwent changes on the 45th day of observations. In the cellular composition of the gums for this period of observation, intermediate epithelial cells also prevailed, provided that surface cells and horny scales are present. There are individual representatives of rod-like flora, and intermediate basophilic epitheliocytes predominate. These cells were predominantly cubic or polygonal in shape, provided the azur-positive granules are present in the cytoplasm. The nucleus is round, sometimes oval. The formation of clusters of cells of this class is also noted. At the same time, intermediate cells are found in norm and basically without elements of cytopathology [9].

It should be noted that the cellular composition of the gum in the region of the prepared endodontically treated teeth in patients of both groups was quite stereotyped, and represented by multilayered flat epithelium with the presence of intermediate, surface cells and horny scales. Compared with the

indicators at the time of primary examination and day, 45 suffered mainly qualitative changes. Among the cells of the hematogenous series, isolated lymphocytes and segmental leukocytes were visualized. Microflora is contained and adheres not only on the surface of epithelial cells, but also on the surface of segmented neutrophilic leukocytes, forming semi-ring and chain figures [10].

One of the definite differences in the qualitative rearrangement of the cellular composition of both group faces was the appearance of epithelial cells, which had signs of irritation in the form of sharp basophilia, homogenization and vacuolization of the cytoplasm, as a manifestation of the dystrophic process in our opinion, the primarily initiated periodontal fibrosis of the dead teeth, and, accordingly, the intrinsic plate of the gingival epithelium. These compensatory mechanisms initiated adaptive changes in the epithelium. The nucleus of these cells, small in size, dense, pycnotic changed, hyperchromic in coloring. The shape of the cells is irregular, with numerous plasmolemal usuras. Taking into account the fact that in the scrapings the cells of the inflammatory reaction are rare the changes in the gum in this term of observations should be stated as those, that arose as a result of a disturbance in the differentiation of the epithelium respectively as a compensatory adaptive response to periodontal fibrosis and to a lesser extent as a response to odontopreparation [11].

The qualitative cellular composition of the cytograms depends on the clinical course and intensity of the inflammatory-dystrophic processes in the periodontal tissues. The obtained data significantly differ from the stereotyped percentage ratio of differentiation of epitheliocytes of multilayered flat epithelium of the gum and the ratio determined for the persons of the surveyed contingent. These changes are characterized by a violation of keratinization, as evidenced by the presence in the cytograms of all the components of the epithelial cell differentiation [12].

results of clinical observations and the comprehensive morphological justification, allowing objectifying changes in periodontal tissue initiated by odontopreparation is applied, which will increase the effectiveness of providing orthopedic assistance to the population.

Conclusions

The results of a complex cytological study indicate that the above tinctorial features of gingival epitheliocytes in the cellular composition of patients in both groups of clinical observations reflect the functioning of the protective mechanisms of gum tissue in norm and provide their homeostasis.

The complex approach, with the analysis of the

Prospects for further study

The obtained data make it possible to predict the development of gum changes initiated by odonto-

preparation and determine possible ways to increase the effectiveness of orthopedic interventions with a minimal encumbrance of periodontal pathology.

References

1. Diatlenko KA, Verstakov DV. [The analysis of odontopreparation under the solid-state non-removable structures of dentures]. *Health and education in the XXI century*. 2012;14(3):228-9.
2. Zhulev EN, Serov AB. [Influence of artificial crowns on the condition of the edge periodontal]. *Dentistry*. 2010;2:62-4.
3. Ianishen IV. [Clinical-oriented technologies for quality assurance of patients with bridge implants]. Actual problems of modern medicine: *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2016;16(1(53)):52-8.
4. Bykov VL. [Functional morphology of the epithelial barrier of the oral mucosa]. *Stomatology*. 1997;3:12-7.
5. Hasiuk NV, Yeroshenko HA. [Morphometric characteristic of flat stinging human gum epithelium]. *World of medicine and biology*. 2009;3:48-50.
6. Bykov VL. [Cytology and general histology]. SPb.: Sotys; 2002.520 s.
7. Hasiuk NV. [Pathogenetic mechanisms of cytological rearrangement of oral cavity mucosa in patients with generalized periodontitis]. *Bulletin of scientific research*. 2015;1:63-6.
8. Nykolaev YuM. Analysis of systems of temporary grasm retraction in the clinic of orthopedic dentistry]. *Problems of dentistry*. 2012;1:50-2.
9. Hasiuk NV. [Characteristics of morphometric indices of epithelial cells of the free part of the gum]. Actual problems of modern medicine: *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2009;9(4):162-4.
10. Petrushanko AM. [Dynamics of indices of local oral cavity immunity in patients with inflammation and gum recession in the context of orthopedic prosthesis under the influence of developed treatment methods]. Actual problems of modern medicine: *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2016;16(1(53)):25-34.
11. Ieroshenko HA. [Characteristics of the cariometric indices of the interdental gingival papilla in norm]. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2012;3:134-5.
12. Zynovenko OH. [Results of treatment of teeth under artificial crowns in the long term]. *Modern dentistry*. 2012;1(54):58-61.

(received 18.09.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 18.09.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

V. Klapchuk,

V. Bezugla,

Yu. Vinnichuk,

Zaporozhye National Technical University, 39, Turgenieva str., Zaporozhye, Ukraine;

PI "Ukrainian Medical Center of Sports Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", 6, Tarasivska str., Kyiv, Ukraine;

Research Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, 1, Fizkultury str., Kiev, Ukraine

ASSESSMENT OF CARDONAT EFFICIENCY IN CARDIOMYOPATHY TREATMENT AFTER PHYSICAL OVERLOAD IN ATHLETES

Introduction. Modern sport of higher achievements is inextricably linked with constant physical activity of high intensity, which ultimately leads to the formation of overstrain phenomena in the first place of the cardiovascular system. The problems of drug correction remain virtually unresolved which emphasizes the urgency of the creation and clinical implementation of non-prohibited metabolic drugs aimed for the athletes of high qualification.

The purpose. Determination of the role of Cardonat in the cardiomyopathy, treatment caused by chronic physical overload (CMPCPO) in athletes.

Materials and methods. The study involved 48 athletes (representatives of cyclic sports) with a diagnosis of CMPCPO who were randomized into 2 equivalent (n = 24) groups: the main group and the control group. Athletes of both groups from the moment of diagnosis reduced. The volume and intensity of training loads was reduced in athletes of both groups by 75%. Control group participants received only basic therapy (Panangin, Triovite in therapeutic doses) and placebo (capsule with starch). Athletes of the main group in addition to basic therapy used Cardonat, one capsule three times a day for 4 weeks. Comprehensive study of athletes before and after the course of treatment included the determination of anthropometric data, anamnesis, physical examination, blood pressure measurements, 12-channel electrocardiography (ECG), echocardiography (Echo) in a state of relative rest, determination of overall physical disability

Results. The results of a study of the effectiveness of Cardonat treatment in representatives of cyclic sports with cardiomyopathy due to chronic physical overload are presented. It was shown that the addition of the drug to the complex therapy of this category of athletes is accompanied by positive clinical and instrumental changes in the activity of the cardiovascular system. Consequently, under the influence of Cardonat, the percentage of athletes who had complaints of heart pain, heart palpitations, manifestations of asthenic syndrome, significantly decreased. Frequency of recording systolic murmur in the apex of the heart significantly reduced in 38% of the athletes in auscultation. According to the ECG in the dynamics of treatment, there is a significant improvement in the repolarization processes of the left ventricle (normalization of the ST segment and T-wave), a decrease of rhythm disturbance and athletes percentage with a tendency to tachycardia. On echocardiography more significant reverse remodeling of the left ventricle, regression of myocardial hypertrophy and improvement of diastolic function were observed compared with the results of the control group. According to the PWC170 test the level of physical performance is significantly increased.

Conclusions. The additional use of Cardonat in therapy is safe, expedient, pathogenetically justified and can be considered as an important reserve for providing pharmacological assistance to athletes with CMP-CPO.

The use of Cardonat in complex therapy is safe, expedient, pathogenetically justified and can be considered as an important reserve for providing pharmacological assistance to athletes with CMP-CPO.

Keywords: sport, Cardonat, cardiovascular system of athletes, cardiomyopathy, chronic overstrain, electrocardiography, echocardiography, physical capacity.

Corresponding author: victoriabezugla@gmail.com

Резюме

**В. В. Клапчук,
В. В. Безугла,
Ю. Д. Вінничук,**

Запорізький національний технічний університет, вул. Тургенєва, 39, м. Запоріжжя, Україна;

ДУ «Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України», вул. Тарасівська, 6, м. Київ, Україна;

НДІ Національного університету фізичного виховання та спорту України, вул. Фізкультури, 1, м. Київ, Україна

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ КАРДОНАТ ПРИ ЛІКУВАННІ КАРДІОМІОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ХРОНІЧНИМ ФІЗИЧНИМ ПЕРЕНАПРУЖЕННЯМ У СПОРТСМЕНІВ

Забезпечення нормального функціонування серцево-судинної системи спортсменів в умовах постійних фізичних навантажень є одним з основних завдань спортивної кардіології.

Мета роботи. Визначення ролі Кардонату при лікуванні кардіоміопатії, обумовленої хронічним фізичним перенапруженням (КМПХФП) у спортсменів.

Матеріали та методи. В дослідженні брали участь 48 атлетів – представників циклічних видів спорту – з встановленим діагнозом КМПХФП, які були рандомізовані у 2 рівнозначні ($n = 24$ в кожній) групи – основну і контрольну. У спортсменів обох груп з моменту постановки діагнозу об'єм та інтенсивність тренувальних навантажень було знижено на 75 %. Учасники групи контролю приймали тільки засоби базисної терапії (Панангін, Тріовіт у терапевтичних дозах) й плацебо (капсулу з крохмалем). Спортсменам основної групи додатково до базисної терапії призначали препарат Кардонат по одній капсулі тричі на добу протягом 4 тижнів. Комплексне дослідження спортсменів до початку та по закінченні курсу лікування включало визначення антропометричних даних, збір анамнезу, фізикальне дослідження, проведення вимірів артеріального тиску (АТ), 12-канальну електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) в стані відносного спокою, визначення загальної фізичної працездатності.

Результати дослідження. Додавання Кардонату до комплексної терапії спортсменів з КМПХФП протягом місяця, сприяло позитивним клініко-інструментальним змінам з боку діяльності серцево-судинної системи. Так, вірогідно зменшився відсоток спортсменів з проявами кардіалгій, астеничного синдрому, прискореним серцебиттям, систолічним шумом на верхівці серця. Згідно даних ЕКГ в динаміці лікування Кардонатом спостерігалось поліпшення процесів реполяризації лівого шлуночка, зменшення числа випадків виявлення порушень ритму та відсотка спортсменів з прискореним ритмом. За даними ЕхоКГ відмічене суттєве зворотне ремоделювання лівого шлуночка, регресія гіпертрофії міокарда та поліпшення діастолічної функції. На тлі прийому Кардонату рівень фізичної працездатності достовірно підвищувався за даними тесту PWC_{170} .

Висновки. Додаткове призначення Кардонату до комплексної терапії є безпечним, доцільним, патогенетично обґрунтованим та може розглядатися як важливий резерв забезпечення фармакологічної допомоги спортсменам з КМПХФП.

Ключові слова: спорт, Кардонат, серцево-судинна система спортсменів, кардіоміопатія, хронічне перенапруження, фізична працездатність.

Резюме

**В. В. Клапчук,
В. В. Безугла,
Ю. Д. Винничук,**

*Запорожский национальный
технический университет,
ул. Тургенева, 39, г. Запорожье,
Украина;*

*ГУ «Украинский медицинский
центр спортивной медицины МЗ
Украины», ул. Тарасовская, 6,
г. Киев, Украина;*

*НИИ Национального универси-
тета физического воспитания и
спорта Украины, ул. Физкультур-
ры, 1, г. Киев, Украина*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КАРДОНАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАРДИОМИОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ФИЗИЧЕСКИМ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕМ У СПОРТСМЕНОВ

Обеспечение нормального функционирования сердечно-сосудистой системы спортсменов в условиях постоянных физических нагрузок является одной из основных задач спортивной кардиологии.

Цель работы. Определение роли Кардоната при лечении кардиомиопатии, обусловленной хроническим физическим перенапряжением (КМПХФП) у спортсменов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 48 атлетов - представителей циклических видов спорта – с установленным диагнозом КМПХФП, которые были рандомизированы в 2 равнозначные (n = 24 в каждой) группы – основную и контрольную. У спортсменов обеих групп с момента постановки диагноза объем и интенсивность тренировочных нагрузок были снижены на 75%. Участники группы контроля принимали только средства базисной терапии (Панангин, Триовит в терапевтических дозах) и плацебо (капсулу с крахмалом). Спортсменам основной группы дополнительно к базисной терапии назначали препарат Кардонат по одной капсуле трижды в сутки в течение 4 недель. Комплексное исследование спортсменов до начала и по окончании курса лечения включало определение антропометрических данных, сбор анамнеза, физикальное исследование, проведение измерений артериального давления (АД), 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в состоянии относительного покоя, определение общей физической работоспособности.

Результаты исследования. Добавление Кардоната в комплексной терапии спортсменов с КМПХФП в течение месяца, способствовало положительным клинико-инструментальным изменениям со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы. Так, достоверно уменьшился процент спортсменов с проявлениями кардиалгий, астенического синдрома, учащенным сердцебиением, систолическим шумом на верхушке сердца. По данным ЭКГ в динамике лечения Кардонатом, наблюдалось улучшение процессов реполяризации левого желудочка, уменьшение числа случаев выявления нарушений ритма и процента спортсменов с ускоренным ритмом. По данным ЭхоКГ, отмечено более существенное обратное ремоделирование левого желудочка, регрессию гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции. На фоне приема Кардоната, уровень физической работоспособности достоверно повысился согласно результатам теста PWC₁₇₀.

Выводы. Дополнительное назначение Кардоната к указанной терапии является безопасным, целесообразным, патогенетически обоснованным и может рассматриваться как важный резерв обеспечения фармакологической помощи спортсменам с КМПХФП.

Ключевые слова: спорт, Кардонат, сердечно-сосудистая система спортсменов, кардиомиопатия, хроническое перенапряжение, физическая работоспособность.

Автор, відповідальний за листування: victoriabezugla@gmail.com

Вступ

Тренувальні та змагальні фізичні навантаження, притаманні спорту вищих досягнень, сприяють виникненню різних патологічних процесів в організмі, які стосуються в першу чергу діяльності апарату кровообігу [1]. Особливості стану серцево-судинної системи (ССС) спортсменів, яка є однією з основних систем, що лімітує фізичну працездатність, викликають підвищений інтерес у лікарів та спортивних фахівців. Така увага пояснюється також труднощами однозначного трактування виявлених у спортсменів змін ССС, які не вкладаються ні в традиційну норму (для осіб, які не займаються активною фізичною діяльністю), ні в класичне поняття «спортивного серця» і можуть бути провідниками розвитку важких патологічних станів [2,3]. Це спонукає експертів постійно вдосконалювати підходи до обстеження й лікування кваліфікованих спортсменів з метою запобігання розвитку важких захворювань та випадків раптової серцевої смерті [4].

Найбільш раннім відображенням патологічних змін стану ССС спортсменів внаслідок надмірних фізичних навантажень є такий прояв медичної патології як кардіоміопатія, зумовлена хронічним фізичним перенапруженням (КМПХФП) [5]. В аспекті ж медикаментозної корекції патологічних змін ССС атлетів дуже важливим завданням являється послідовне виконання вимог Медичної комісії Міжнародного Олімпійського комітету і Всесвітнього антидопінгового агентства, оскільки, багато фармакологічних засобів, які широко використовуються в загально-клінічній кардіологічній практиці (препарати триметазидину, мельдоній), не можна застосовувати в спорті вищих досягнень у зв'язку з заборонами WADA, що вступили в силу протягом 2015-2016 р.р. [6]. У зв'язку з цим, одним з перспективних шляхів підвищення ефективності лікування патології серця, а саме, КМПХФП, може бути використання препаратів

метаболічного типу дії, зокрема Кардонату, кардіопротекторні властивості якого неодноразово підтвержені експериментальними і клінічними дослідженнями при лікуванні пацієнтів з різними проявами захворювань ССС та різних вікових груп [7,8]. До складу препарату Кардонат входять амінокислоти (карнітин, лізин) та три активних коферментних форми вітамінів групи В, що й забезпечує широкий спектр дії препарату, починаючи з анаболічної і закінчуючи імуностимулюючою. Препарат також рекомендований для застосування при порушенні різних типів обміну речовин, підвищених фізичних та розумових навантаженнях, полінейропатіях різного генезу, захворюваннях печінки [9,10]. Відомості, які існують у плані його застосування в спорті, повністю стосуються лише аспектів стимуляції фізичної працездатності [11], а, даних щодо ефективності використання препарату Кардонат в комплексному лікуванні КМПХФП у спортсменів у сучасній науково-методичній літературі недостатньо, що й обґрунтовує актуальність досліджень такої спрямованості.

Мета роботи - вивчення ролі препарату Кардонат при лікуванні кардіоміопатії, обумовленої хронічним фізичним перенапруженням у спортсменів.

Матеріали та методи

Дослідження у спортсменів виконано на базі Державної установи "Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України" (директор – кандидат медичних наук Ю. П. Дехтярьов) та в лабораторії стимуляції працездатності та адаптаційних реакцій у спорті вищих досягнень НДІ Національного університету фізичного виховання і спорту України.

Серед членів національних та молодіжних збірних команд України ($n = 100$, чоловіки середнього віку $24,5 \pm 1,2$ роки), представників циклічних видів спорту (веслування на байдарках і каное, легкоатлетика, лижні перегони), які знаходились на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду, було відібрано 48 чоловік з

клініко-лабораторними та інструментальними ознаками КМПХФП. Зазначені спортсмени були рандомізовані у 2 рівнозначні ($n = 24$) групи – основну і контрольну, репрезентативні за направленістю тренувального процесу, рівнем спортивної майстерності, спортивним стажем, антропометричними параметрами, за частотою і вираженістю клінічних проявів з боку ССС. У спортсменів обох груп після встановлення діагнозу на 75 % були знижені об'єм та інтенсивність тренувальних навантажень. Основу базисної терапії при виявленій КМПХФП склали комбінований препарат калію й магнію (Панангін) й препарат вітамінно-мінеральної направленості (Тривіт) у терапевтичних дозах. Спортсменам основної групи додатково до базисної терапії був призначений метаболічний препарат Кардонат (СП «Сперко Україна», Україна) по одній капсулі тричі на добу протягом 4 тижнів. Учасники групи контролю не отримували вказаного фармакологічного препарату, а приймали тільки засоби базисної терапії й плацебо (капсули зі крохмалем). Комплексне дослідження спортсменів включало визначення антропометричних даних, збір анамнезу, фізикальне дослідження за загальноприйнятими методиками, проведення вимірів артеріального тиску (АТ), розрахунок індексу Робінсона (подвійного добутку), стандартну 12-канальну електрокардіографію (ЕКГ), ультрасонографічне дослідження серця в стані відносного спокою, визначення загальної фізичної працездатності за допомогою проби PWC_{170} .

Антропометричні показники вимірювали за допомогою ростоміра та вагів. Визначали довжину і масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Для опосередкованої оцінки обмінних процесів в міокарді розраховували індекс Робінсона у стані спокою, що враховує величину систолічного АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС) [12]. ЕКГ дослідження проводили у положенні лежачи 10 хвилин й після виконання спортсменами проби з дозованим фізичним навантаженням (біг на місці протягом 3 хв з високим підняттям стегон – до горизонтального положення – в темпі 180 кроків за хвилину). Використовували вітчизняний поліфункціональний діагностичний комплекс "КардіоПлюс" ("Метекол", Україна) при швидкості руху паперу $50 \text{ мм} \times \text{с}^{-1}$. При аналізі параметрів біоелектричної активності серця застосовували Європейські рекомендації розроблені для інтерпретації електрокардіограми у спортсменів [13]. Функціона-

льний стан серця оцінювали за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ). Використовували апарат "Hitachi EUB-525" (Японія) з датчиком 3,0 мГц. в положенні атлетів на лівому боці з припіднятим на 30° головним кінцем кушетки. Визначали кінцеводіастолічний (КДР) й кінцевосистолічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) в діастолу. Відповідно до клінічних рекомендацій робочої групи комітету зі стандартизації кількісної оцінки порожнин серця Американського товариства з ехокардіографії сумісно з Європейською асоціацією з ехокардіографії" [14] розраховували масу міокарду лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ), відносну товщину стінок (ВТС). Оцінка систолічної та діастолічної функції відбувалася за наступними параметрами: фракції викиду (ФВ) ЛШ, швидкостей трансмітральних потоків раннього наповнення (пік Е) й пізнього (передсердного) наповнення (пік А), їх співвідношення (Е/А), часу уповільнення потоку раннього наповнення (**deceleration time** – DT), часу ізовольметричного розслаблення лівого шлуночка (isovolumic relaxation time – IVRT). Параметри трансмітрального потоку оцінювали за допомогою доплерехокардіографії в імпульсному режимі у чотирикамерній апікальній позиції. Загальну фізичну працездатність визначали за допомогою проби PWC_{170} за методикою Карпмана В. Л., що передбачає виконання двох навантажень зростаючої потужності (тривалість кожної 5 хвилин) з інтервалом відпочинку 3 хвилини без попередньої розминки. Для тестування використовувався велоергометр Corival. Максимальне споживання кисню ($VO_{2 \text{ max}}$) визначали розрахунковим методом [12,15]. Весь комплекс досліджень у атлетів проводили до початку та по закінченню курсу використаної терапії. Критеріями оцінки ефективності метаболічної терапії вважали зменшення частоти та вираженості основних скарг; нормалізацію процесів реполяризації на ЕКГ, зменшення частоти виявлення порушень серцевого ритму, кількісні зміни в динаміці основних морфометричних показників за даними ЕхоКГ, підвищення фізичної працездатності.

Під час обробки даних вираховували: середнє арифметичне значення (\bar{X}), середнє квадратичне відхилення (S), коефіцієнт варіації (V),

помилку репрезентативності (m). Для оцінки достовірності розбіжностей використовували критерій Стьюдента (t), коли розподіл вибірки відповідав нормальному закону, що перевіряли за χ^2 -критерієм Пірсона. Коли розподіл вибірки не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Рівень надійності задавали P = 95 % (імовірність помилки 5 %, тобто рівень значимості $p = 0,05$) [16].

Результати дослідження й обговорення.

До початку дослідження основними скаргами у атлетів з КМПХФП були кардіалгії (77,1 %), підвищена втомлюваність, запаморочення (56,25 %), відчуття перебоїв в роботі сер-

ця (25 %), прискорене серцебиття (35,41 %). Крім того, спортсменів непокоїло погіршення настрою, відсутність росту спортивних результатів. Після проведеного курсу лікування всі спортсмени відмічали покращання самопочуття, підвищення емоційного тону, проявляли більш виражену мотивацію на виконання інтенсивних фізичних навантажень і зменшення відчуття втоми після тренувань, але 5 (20,8 %) з 10 атлетів контрольної групи продовжували відмічати відсутність росту спортивних результатів, тоді як 12 спортсменів основної групи (50 %), які додатково до препаратів базисної терапії приймали Кардонат, реєстрували поліпшення спортивного результату ($p < 0,05$) (Рисунок 1).

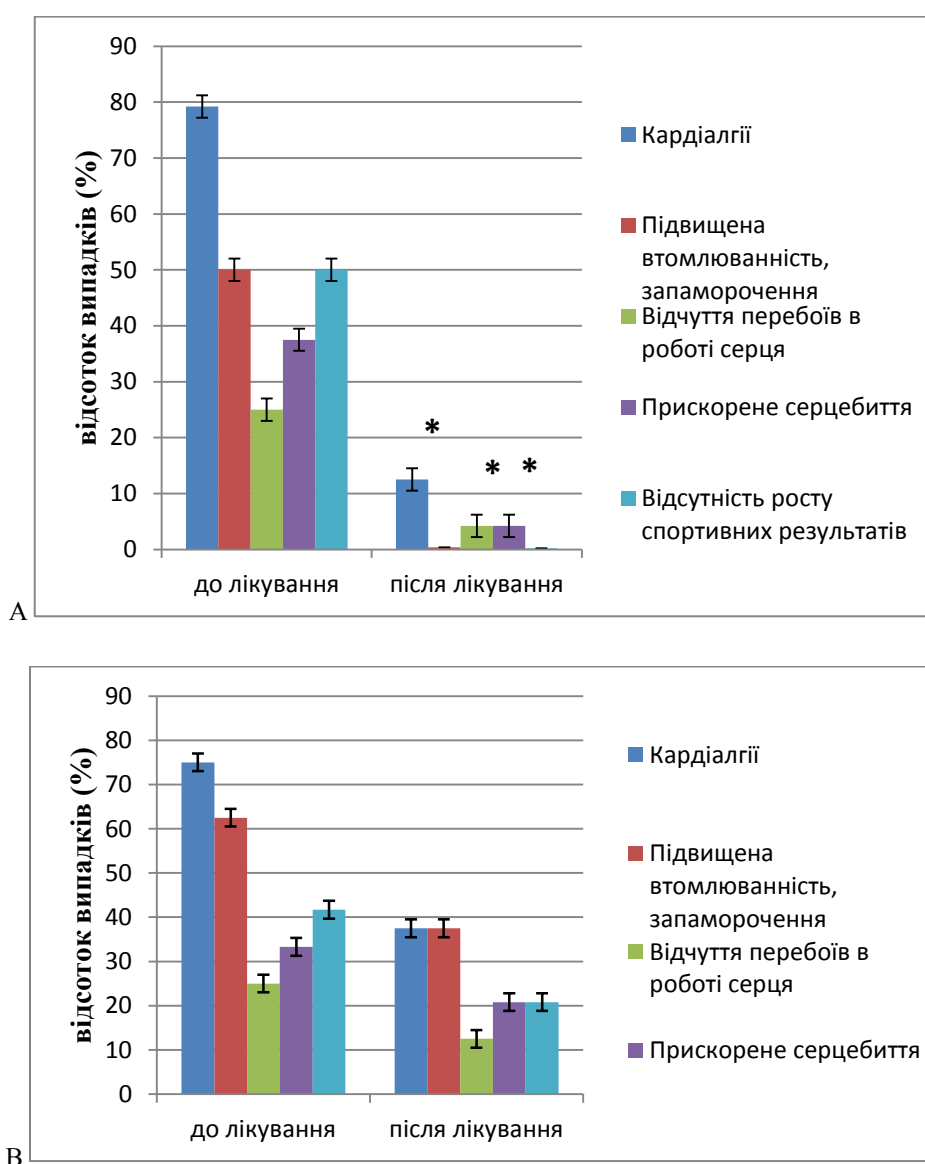


Рисунок 1 – Динаміка клінічних проявів у спортсменів з КМПХФП до та після лікування (А – основна група, В – контрольна група)

Примітка: * – статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Комплексне лікування із включенням Кардонату протягом місяця призвело також до статистично достовірного, порівняно з контрольною групою, зменшення відсотку спортсменів, що мали скарги на біль в ділянці серця, підвищену втомлюваність й запаморочення (прояви астеничного синдрому), прискороного серцебиття ($p < 0,05$); відсоток атлетів, що відчували перебої в роботі серця зменшився з 25 % до 4,2% в основній групі ($p > 0,05$) та з 25 % до 12,5 % – в контрольній ($p > 0,05$) (Рисунок. 1). У всіх спортсменів, які приймали участь дослідженні, перкуторно границі серця знаходились в межах спортивної норми. У спортсменів основної групи при аускультатії на тлі прийому Кардонату спостерігали достовірне зниження, порівняно з

групою контролю, частоти систолічного шуму на верхівці серця (з 54,2 % до 16,2 % та з 58,3 % до 45,8 % відповідно) ($p < 0,05$). При порівнянні показників АТ у спортсменів основної та контрольної груп можна стверджувати, що результати в основній групі зменшились більш суттєво і наближались до спортивної норми, хоча вірогідно значущих змін не спостерігали. Аналогічна картина відмічалась й при оцінці показників середнього АТ та індексу Робінсона (Таблиця 1). Слід відзначити, що по закінченні дослідження в контрольній групі спостерігалось незначне позитивне зниження на 4,2 % величини ЧСС відносно вихідних даних, але не так виражено як в основній групі, де ЧСС знизилась на 9,2 % (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Динаміка змін параметрів артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у спортсменів з КМПХФП до та після лікування

Показники	Групи спортсменів і отримані значення у групах ($\bar{X} \pm S$)			
	Основна група (n = 24)		Контрольна група (n = 24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рівень систолічного артеріального тиску (мм рт. ст.)	130,0 ± 6,64	121,9 ± 7,81	129,9 ± 6,23	127,6 ± 7,49
Рівень діастолічного артеріального тиску (мм рт. ст.)	80,0 ± 6,54	73,4 ± 6,36	80,5 ± 6,70	78,3 ± 7,54
Рівень середнього артеріального тиску (мм рт. ст.)	96,6 ± 6,21	89,5 ± 6,35	97,0 ± 6,01	94,8 ± 7,19
Подвійний добуток (ум. од.)	95,8 ± 14,34	81,4 ± 12,65	84,4 ± 12,69	79,4 ± 18,02
Частота серцевих скорочень (уд·хв ⁻¹)	73,6 ± 9,84	66,8 ± 9,71	64,8 ± 8,05	62,1 ± 12,97

Примітка. * – статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з контролем

Результати ЕКГ-досліджень у спортсменів обох груп, які проходили обстеження після курсу медикаментозної терапії показали, що тривалість основних зубців та інтервалів не змінились, порівняно з даними, одержаними до лікування, й знаходились в діапазоні нормальних величин цих показників. Необхідно зазначити, що частота змін на ЕКГ, які є частиною фізіологічного спортивного серця за Сіетльськими критеріями [4] а саме, наявність поліфокусного водію ритму, неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, синдрому ранньої реполяризації шлуночків, у спортсменів обох груп також не відрізнялись до та після лікування. Разом з тим, важливо відмітити статистично достовірне, порівняно з групою контролю, зменшення відсотку атлетів,

які за даними ЕКГ мали прискорений синусовий ритм з частотою ≥ 75 уд·хв⁻¹: з 45,8 % до 12,5 % в основній групі та з 16,7 % до 12,5 % – в контрольній, що імовірно, свідчить про нормалізацію чутливості основного водія ритму до дії екзогенних катехоламінів в організмі, адже карнітин, який входить до складу Кардонату, усуває симпатико-адреналові впливи на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили та частоти скорочень) [17].

Аналізуючи решту якісних показників серцевої діяльності на тлі проведеної терапії, за даними стандартної ЕКГ в стані відносного спокою й проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням, нами було відмічено поступове відновлення ЕКГ-ознак перенапруження ССС,

як у атлетів основної, так і контрольної груп (Рисунок 2). Так, у спортсменів основної групи, які приймали препарати базисної терапії в комбінації з Кардонатом, достовірно знижувалася, порівняно з даними одержаними до лікування, кількість випадків виявлення порушень процесів реполяризації з 83,3 % до 20,8 % ($p < 0,05$), а у спортсменів контрольної групи – з 79,1 % до 50,0 % ($p > 0,05$). Нормалізацію сегменту ST та реверсію зубця Т в двох і більше відведеннях спостерігали у 75 % атлетів основної групи (15 осіб з 20), проти 36,8 % – контрольної групи (7

осіб з 19). Отримані дані, що свідчать про майже однаковий відсоток зменшення частоти виникнення порушень ритму серця й поєднання порушень процесів реполяризації з порушеннями ритму, як у спортсменів основної, так і контрольної груп (Рисунок 2). Тобто, у спортсменів контрольної групи відмічена позитивна динаміка, однак, до кінця прийому призначених препаратів прояви ЕКГ-ознак перенапруження серця спостерігалися в більшій кількості випадків, ніж у представників основної групи – (54,2 % і 25,0 % відповідно) ($p < 0,05$).

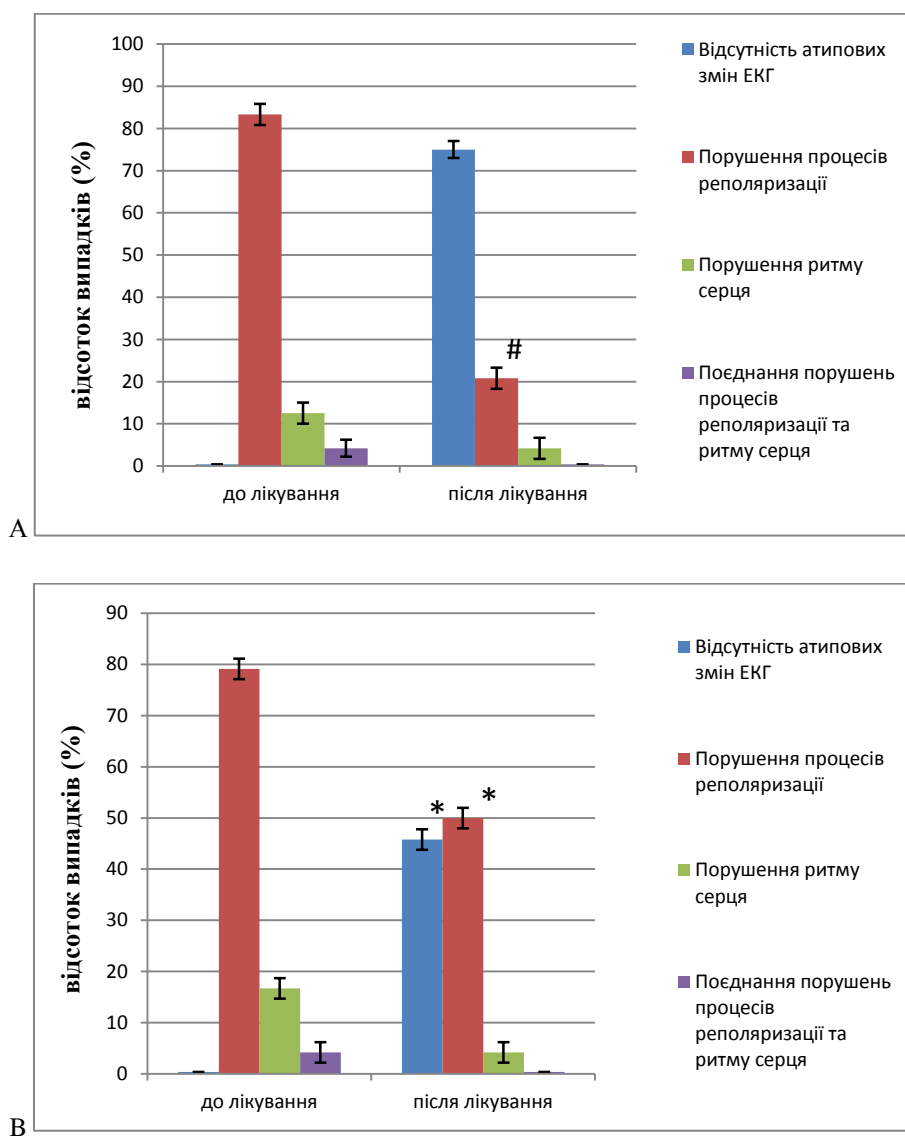


Рисунок 2 – Динаміка ЕКГ- ознак перенапруження ССС в стані відносного спокою та після дозованого фізичного навантаження у спортсменів з КМПХФ до та після лікування (А – основна група, В – контрольна група)

Примітки: # – статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування;
* – статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Аналіз динаміки середньостатистичних показників вольтажних ЕКГ-критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) в обох групах виявив, що у спортсменів, які отримували додатково в комплексній терапії Кардонат, спостерігалось

більш суттєве зменшення всіх діагностичних показників ГЛШ, ніж в групі спортсменів, що одержували препарати базисної терапії (Таблиця 2).

Таблиця 2 – Динаміка змін середньостатистичних показників вольтажних ЕКГ-критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка у спортсменів з КМПХФП до та після лікування

Показники	Групи спортсменів і отримані значення у групах ($\bar{X} \pm S$)			
	Основна група (n = 24)		Контрольна група (n = 24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Індекс Соколова–Лайона (мм)	24,4 ± 7,50	23,7 ± 07,61	22,3 ± 6,00	22,3 ± 6,85
Критерій вольтажу Корнелла (мм)	14,0 ± 4,81	12,2 ± 4,55	15,2 ± 6,56	14,5 ± 5,69
Критерій тривалості Корнелла (мм×мс)	1235,42 [560 : 2700]	1110,79 [400 : 2300]	1337,67 [245 : 2700]	1319,21 [210 : 2650]
Амплітуда R в AVL (мм)	3,5 ± 2,41	2,5 ± 1,93	2,2 ± 2,44	2,1 ± 2,45

Примітка. * – статистично значуще (p < 0,05) порівняно з контролем

Незважаючи на те, що середньогрупові ЕКГ-показники були меншими за встановлені порогові значення для визначення ГЛШ, позитивна динаміка зменшення зазначених показників у спортсменів основної групи, в схему лікування яких додатково входив Кардонат, вірогідно, свідчить про покращення структурних та гемоди-

намічних характеристик серця в результаті кардіопротекторного ефекту Кардонату. Ці припущення узгоджуються з отриманими даними ЕхоКГ, згідно яких, у спортсменів обох груп після курсу медикаментозної терапії, відзначалося поліпшення морфології серця і показників гемодинаміки (Таблиця 3).

Таблиця 3 – Динаміка змін ехокардіографічних показників серця в стані відносного спокою у спортсменів з КМПХФП до та після лікування

Показники	Групи спортсменів і отримані значення у групах ($\bar{X} \pm S$)			
	Основна група (n = 24)		Контрольна група (n = 24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
КДР (мм)	54,1 ± 0,19	53,1 ± 0,22 [#]	53,9 ± 0,15	52,2 ± 0,19 [#]
КСР (мм)	33,5 ± 0,30	33,4 ± 0,25	34,3 ± 0,25	32,1 ± 0,27
ТМШПд (мм)	12,4 ± 0,06	11,2 ± 0,11 [#]	12,3 ± 0,05	11,3 ± 0,12 [#]
ТЗСЛШд (мм)	12,2 ± 0,06	10,7 ± 0,10 [#]	12,1 ± 0,05	11,1 ± 0,09 [#]
ММЛШ (г)	275,8 ± 14,33	227,6 ± 33,22	269,5 ± 13,58	228,7 ± 25,42
ІММЛШ (г/м ²)	141,9 ± 4,21	116,4 ± 15,14	140,1 ± 5,48	118,9 ± 11,54
ВТС (ум.од.)	0,45 ± 0,03	0,40 ± 0,04	0,45 ± 0,02	0,43 ± 0,03
ФВ (%)	67,1 ± 6,65	66,6 ± 5,96	65,6 ± 5,23	66,8 ± 5,97
Пік E (м/с)	0,87 ± 0,11	0,96 ± 0,17	0,89 ± 0,11	0,91 ± 0,10
Пік A (м/с)	0,50 ± 0,08	0,52 ± 0,08	0,53 ± 0,06	0,54 ± 0,06
E/A (м/с)	1,74 ± 0,18	1,87 ± 0,33	1,69 ± 0,18	1,70 ± 0,19
IVRT (мс)	82,5 ± 5,21	77,5 ± 4,92	83,3 ± 3,52	80,3 ± 5,63
DT (мс)	180,4 ± 6,27	172,9 ± 6,82	179,7 ± 6,04	177,3 ± 6,85

Примітка. # – статистично значуще (p < 0,05) порівняно з даними до лікування

Ехокардіографічні дослідження показали достовірне зменшення КДР лівого шлуночка з 54,1 ± 0,19 мм до 53,1 ± 0,22 мм в основній групі

та з 53,9 ± 0,15 мм до 52,2 ± 0,19 мм – в контрольній (p < 0,05), порівняно з даними до лікування. Крім того, на тлі прийому фармакологічних

препаратів й зменшенні тренувальних навантажень на 75 % було відзначено статистично значимий регрес середніх показників ТМШПд та ТЗСЛШд: з $12,4 \pm 0,06$ мм до $11,2 \pm 0,11$ мм та з $12,2 \pm 0,06$ мм до $10,7 \pm 0,10$ мм, відповідно (основна група), з $12,3 \pm 0,05$ мм до $11,3 \pm 0,12$ мм та з $12,1 \pm 0,05$ мм до $11,1 \pm 0,09$ мм, відповідно (контрольна група) ($p < 0,05$). Аналіз інших ехометричних показників ЛШ достовірних змін не виявив. Проте, мала місце тенденція до зменшення ММЛШ порівняно з вихідними даними у спортсменів основної групи на 21,19 %, показника ІММЛШ на 21,08 % та ВТС на 12,5 %; тоді як у спортсменів контрольної групи ММЛШ зменшилась на 17,83 %, ІММЛШ на 17,85 % та ВТС на 4,65 %. При динамічній оцінці систолічної функції серця у спортсменів обох груп після прийому препаратів не було виявлено суттєвих змін у значенні показника глобальної систолічної функції лівого шлуночка – фракції викиду. Вірогідно, це обумовлено тим, що спортсмени із порушеною систолічною функцією ЛШ в дослідженні не приймали участь: як до

лікування, так і після нього фракція викиду була в межах норми (Таблиця 3.). Разом з тим, під впливом лікування відмічена тенденція до покращання показників діастолічної функції ЛШ всіх досліджених спортсменів. В основній групі це проявилось підвищенням співвідношення Е/А з $1,74 \pm 0,18$ м/с до $1,87 \pm 0,33$ м/с та зменшенням показнику ІVRT на 6,55 % та ДТ на 4,31 % порівняно з вихідними даними. Аналогічна ситуація спостерігалась й в групі контролю, але різниця зі значеннями основної групи була менш виразна (Таблиця 3).

При аналізі даних тесту PWC₁₇₀ було встановлено, що у спортсменів основної групи прийом препарату Кардонат викликав статистично вірогідне, порівняно з групою контролю, зростання фізичної працездатності (Таблиця 4.). При порівнянні середнього значення показника VO_{2 max}, можна стверджувати, що результати в основній групі зросли більш суттєво, ніж у контрольній, хоча вірогідно значущих змін не спостерігали (Таблиця 4).

Таблиця 4 – Динаміка змін показників загальної фізичної працездатності та аеробної продуктивності у спортсменів з КМПХФП до та після лікування

Показники	Групи спортсменів і отримані значення у групах ($\bar{X} \pm S$)			
	Основна група (n = 24)		Контрольна група (n = 24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
PWC ₁₇₀ , кгм·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	16,6 ± 2,68	21,0 ± 1,23*	16,5 ± 3,19	17,4 ± 1,03
VO _{2 max} , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	50,5 ± 5,48	61,2 ± 5,09	49,8 ± 6,14	52,1 ± 4,73

Примітка. * – статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з контролем

Отже, результати дослідження показали високу ефективність запропонованої схеми лікування КМПХФП з використанням препарату Кардонат у спортсменів. Аналізуючи ефективність застосування в комплексній терапії вказаного метаболічного препарату, слід зазначити істотне покращання стану атлетів з вторинною кардіоміопатією на фоні хронічного фізичного перенапруження, що проявлялось у достовірному зменшенні частоти клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи (кардіалгії, серцебиття, підвищена втомлюваність, головний біль й запаморочення), а також поліпшення спортивного результату у всіх респондентів основної групи порівняно з показниками контрольної ($p < 0,05$). Через 4 тижні лікування КМПХФП додатково препаратом Кардонат у спортсменів спостерігали тенденцію до більш

вираженого зниження величини АТ, значення ЧСС, індексу Робінсона. Імовірно, що сприяючи покращенню метаболічних процесів в міокарді й судинній стінці, Кардонат здатен опосередковано помірно покращувати економічність роботи серцево-судинної системи при правильно спланованому навчально-тренувальному процесі, адже карнітин, який входить до складу Кардонату, поліпшує обмінні процеси в кардіоміоцитах і сприяє вазорелаксації через ендотеліальний механізм [18]. Разом з цим, статистично достовірне, порівняно з групою контролю, зменшення відсотку атлетів, що мали схильність до тахікардії, на нашу думку, відображає відновлення вегетативного балансу в результаті кардіопротекторного і нейротропного ефектів Кардонату, ймовірно, за рахунок оптимізації адаптаційно-трофічної функції симпатичної нервової

системи з обмеженням прямої пошкоджуючої дії катехоламінів [19].

Також слід зазначити, що застосування Кардонату посилює позитивний вплив лікування спортсменів з ЕКГ-ознаками перенапруження ССС. Окрім зменшення кількості випадків виявлення порушень ритму, спостерігається достовірне зменшення відсотку спортсменів, що за даними ЕКГ мали порушення процесів реполяризації у вигляді згладженості та інверсії зубця Т в двох і більше відведеннях, депресії сегменту ST, що можна пояснити позитивним впливом Кардоната на оптимізацію метаболічних процесів в кардіоміоцитах, порушених внаслідок розвитку гіпоксії (через невідповідність інтенсивності фізичного навантаження і стресового напруження адаптаційним можливостям організму). Відомо, що напружена м'язова діяльність під час тренувальних і змагальних навантажень майже завжди супроводжується гіпоксичними станами, основним серед яких є гіпоксія навантаження, яка відображається на функціонуванні системи тканинного дихання й енергетичного забезпечення клітин [20, 21]. В умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій, переводячи метаболізм клітини на окислення глюкози, здійснюючи таким чином антигіпоксичну дію.

Хоча порівняння значень досліджуваних ехометричних показників морфології серця у представників циклічних видів спорту після проведення курсу лікування не продемонструвало статистично вірогідних міжгрупових відмінностей, проте, відмічена регресія морфометричних параметрів ЛШ у спортсменів обох груп, що на нашу думку, є наслідком обґрунтованої зміни обсягу та інтенсивності фізичних навантажень. Загалом, представлені результати

Висновки

1. Комплексне лікування КМПХФП з включенням Кардонату приводить до покращання самопочуття, зменшення відсотку спортсменів з проявами кардіалгій, астеничного синдрому, прискореним серцебиттям, систолічним шумом на верхівці серця.

2. Застосування метаболічної терапії на основі Кардоната сприяє відновленню ЕКГ-ознак перенапруження ССС спортсменів: поліпшення процесів реполяризації лівого шлуночка у вигляді нормалізації сегменту ST та зубця

ЕхоКГ свідчать, що метаболітотропний препарат Кардонат, при включенні до базисної схеми лікування спортсменів з КМПХФП, сприяє більш суттєвому зворотньому ремоделюванню ЛШ, регресії гіпертрофії міокарда ЛШ і, як наслідок, покращанню діастолічної функції, що є дуже важливим, оскільки прогресуюче ремоделювання ЛШ відоме як фактор ризику раптової серцевої смерті спортсменів [22]. Іншими авторами також було показано позитивний вплив Кардонату на функціональний стан спортсменів в комплексному лікуванні перевтоми та астенії [23].

Зростання відносного показника PWC_{170} на тлі лікування Кардонатом є свідченням підвищення фізичної працездатності передусім за рахунок покращання постачання міокарда киснем і переходу на більш економне використання резервних можливостей міокарду, що підтверджують більш високі значення $VO_{2\max}$ та низькі значення індексу Робінсона у стані спокою). В наших попередніх дослідженнях, стосовно впливу Кардонату на толерантність кваліфікованих спортсменів до фізичних навантажень, показана нормалізація стану мембран еритроцитів і зниження їх агрегаційного потенціалу, поліпшення кисеньтранспортної функції крові, її реологічних властивостей [9, 24], що сприяє кращому енергопостачанню працюючих м'язів в тому числі і серцевого.

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що додаткове призначення препарату метаболічного типу дії Кардонат до комплексної терапії є безпечним, доцільним, патогенетично обґрунтованим та може розглядатися як важливий резерв забезпечення фармакологічної допомоги спортсменам з КМПХФП.

Т, зменшення числа випадків виявлення порушень ритму та відсотка спортсменів з прискореним ритмом.

3. У спортсменів із суттєвим ремоделюванням лівого шлуночка, які отримували в складі базисної терапії Кардонат, відмічено регресію гіпертрофії міокарда, і як наслідок, покращення діастолічної функції серця.

4. Комплексна терапія з Кардонатом підвищує рівень фізичної працездатності спортсменів згідно даних тесту PWC_{170} .

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень молекулярних механізмів дії метаболічного препарату Кардонат на різні ланки гомеостазу в умовах

постійних фізичних навантажень з метою більш обґрунтованого включення цього ергогенного засобу до складу схем лікування кардіоміопатії, обумовленої хронічним фізичним перенапруженням у спортсменів.

References (список літератури)

1. Belotserkovsky ZB, Lyubina BG. *Serdechnaya deyatel'nost' i funktsional'naya podgotovlennost' u sportsmenov. Norma i atipichnye izmeneniya* [Cardiac activity and functional preparedness of athletes. Norm and atypical changes]. Moskva: Sov. sport, 2012. 548 p.
2. Corrado D, Calore C, Zorzi A, Migliore F. Improving the interpretation of the athlete's electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2013;34(47):3606 – 3609. doi: 10.1093/eurheartj/eh458
3. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Europace*. 2017;19:139–163. doi: 10.1093/europace/euw243
4. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'. *Br. J. Sports Med*. 2013;47(3):122 –124. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067
5. Mykhaliuk YeL, Malakhova SM, Cherepok OO, Smyrnova OL. *Fizychna reabilitatsiia ta sportyvna medytsyna v stomatolohii* [Physical rehabilitation and sports medicine in dentistry]. Zaporizhzhia: ZDMU, 2011. 160 p.
6. *World anti-doping code 2015 with 2018 amendments* Retrieved from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_anti-doping_code_2018_english_final.pdf
7. Frolova TV, Okhapkina OV, Tereshchenkova II, Berus AV. [The expediency of using and evaluating the effectiveness of Cardonate in the treatment of dysplastic-dependent pathology in children with fibrillogenic disorder]. *Liky Ukrainy*. 2010;2(139):73–76.
8. Yakovleva OA, Zhamba AO. [Cardioprotector effects of cardonate in patients with asthma]. *Krovoobih ta hemostaz*. 2009;1-2:21–25.
9. Gunina LM, Bezuglaya VV, Bagauri OV. [The use of Cardonate to increase tolerance to physical activity]. *Liky Ukrainy*. 2013;3(169):64-67.
10. Sviridova NK. [Why carnitine deficiency is relevant in the treatment of patients with neurological disorders]. *East European Journal of Neurology*. 2015;1(1):33-38.
11. Gunina LM, Golovashchenko RV. [The role of metabolic cardonate preparation in maintaining the balance of physical preparedness and homeostat in qualified runners at medium distances]. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu*. 2011; 20(1):19 – 24.
12. Mihalyuk EL, Syvolap VV, Tkalich IV, Atamanyuk SI. [Functional tests in sports medicine: positive and negative aspects of their conduct]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2010;1:93-96.
13. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J. Am. Col.l Cardiol*. 2017;69(8):1057-1075. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.015
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American

- Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014
15. Karpman VL, Hrushchev SV, Borisova YU. A. *Serdce i rabotosposobnost' sportsmena* [Heart and performance athlete]. Moskva: Fizkul'tura i sport, 1978. 120 p.
 16. Lang TA, Sesik M. *Kak opisivat' statistiku v medicine: rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov* [How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers]. Moskva: Prakticheskaya medicina, 2011. 480 p.
 17. Ovcharenko LK, Tkachenko LA, Yarmola TI, Mohnachev OV, Tsyganenko IV. [The effectiveness of the drug in clinical practice "Steatel" in patients with dilated cardiomyopathy]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2015;4(121):171-174.
 18. Herrera MD, Bueno R, Sotomayor A, Pérez-Guerrero C, Vázquez CM, Marhuenda E. Endothelium-dependent vasorelaxation induced by L-carnitine in isolated aorta from normotensive and hypertensive rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002;54(10):1423–1427. doi: 10.1211/002235702760345536
 19. CHekman IS, Gorchakova NA, Francuzova SB, Nagornaya EA. *Metabolitnye i metabolitotropnye preparaty v sisteme kardio- i organoprotekcii* [Metabolic and metabotropotropic drugs in the system of cardio and organoprotection]. Kyiv: Polihraf plius, 2009. 155 p.
 20. Filippov MM, Davidenko DN. *Fiziologicheskie mekhanizmy razvitiya i kompensacii sostoyaniya gipoksii v processe adaptacii k myshechnoj deyatel'nosti* [Physiological mechanisms of development and compensation of hypoxia in the process of adaptation to muscular activity]. St. Petersburg. Kiev: BPA, 2010. 260 p.
 21. Sosnowskiy VV, Pastukhova VA. [Adaptation of human organism to hypoxia]. *Cherkasy university bulletin: biological sciences series* 2017;1:97-106.
 22. Corrado D, Drezner J, Basso C, Pelliccia A, Thiene G. Strategies for the prevention of sudden cardiac death during sports. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011;18: 197–208.
 23. Sokolova NI, Vladimirova NM, Temkina OE, Vasilenko YN. Metabolic therapy impact on athletes' functional state. *Novosti meditsiny i farmatsiyi*. 2005;9(169):6–7.
 24. Gunina L, Bezuglaya V, Petrik P, CHerednichenko O, Olishevskij S, Gumenyuk R. [Influence of the "Cardonat" metabolic polypeppter on the tolerance of skilled athletes to physical activity]. *Nauka v olimpijskom sporte*. 2013;1:56-60.

(received 08.10.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 08.10.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

A. N. Shvets,

Yu. N. Shvets,

A. V. Korobkova-Arzhannikova,
*State institution «Institute of Child
and Adolescent Health National
Academy of Medical Sciences of
Ukraine», 52-a Jubileynyi ave,
Kharkiv, 61000;*

*Kharkiv National University named
after V. N. Karazin, 4 Svobody Sq,
Kharkiv, 61022*

**MODERN KHARKIV TEENAGERS' ATTITUDE TO HEALTH
AND HEALTHY LIFESTYLE**

The article reveals the problem of that modern youth is characterized by negligence in relation to their health. In many aspects this is determined by the absence for a long period of time of the state's social policy in promoting of healthy lifestyle, sufficient medical care for the population, which leads to the spread of chronic pathology among children and adolescents, a decrease of the birth rate and an increase of mortality among working-age people. The characteristics of adolescents' health and the risk factors of the disorders among adolescents aged 14–18 in 2017 are presented.

The purpose of the study was to identify trends and factors of the state of health of the younger generation aiming to develop scientifically grounded recommendations for early detection and correction of violations in their health state in order to choose the optimal solution for introduction of health saving technologies in life.

Monitoring of detection of health state was performed during a comprehensive survey of adolescents in the process of their education. The study involved 387 Kharkiv pupils aged 14–18 (195 boys and 192 girls).

As a result of the study, 16 % of them have some chronic pathology of varying severity, and 52 % have functional disorders. Among adolescents aged 14–18, prevalence rates increased: diseases of the musculo-skeletal system – by 10 times; pathology of the organs of vision – by 2.8 times, and neuropsychic diseases – by 6.3 times.

The study revealed that today the common trends in the health state of the younger generation are increasing chronic pathology, underestimation of own health and growing popularity of bad habits among children and adolescents. The formation of violation of the health of young people is mainly due to: deviant and self-destructive forms of behavior; problems with the socialization of studied contingent; high aggressiveness of the social environment. It is well known that along with factors of heredity, the formation of adolescent health is strongly influenced by factors of the habits and living conditions: anthropogenic, educational, family-household, ideological and cultural. For the development of health and prevention strategies it is important to know what factors play a major role in shaping the health disorders of adolescents and young people at the present stage of development of Ukrainian society.

Keywords: adolescents, health, healthy lifestyle, risk factors, medical-prophylactic measures.

Corresponding author: *doctora@mail.ua*

Резюме

А. М. Швець,
Ю. М. Швець,
Г. В. Коробкова-Аржаннікова,
Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків національної академії медичних наук України, проспект Ювілейний, 52-а, м. Харків, 61000;
ХНУ ім. В. Н. Каразіна, площа Свободи, 4, м. Харків, 61022

СТАВЛЕННЯ ДО ЗДОРОВ'Я ТА ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ СУЧАСНИХ ХАРКІВСЬКИХ ПІДЛІТКІВ

У статті розкрито проблема того, що сучасна молодь характеризується недбалістю в ставленні до свого здоров'я. Багато в чому це визначено відсутністю протягом тривалого періоду часу соціальної політики держави в пропаганді здорового способу життя, достатній медико-профілактичної допомоги населенню, що тягне за собою поширення хронічної патології серед дітей та підлітків, зниження народжуваності та зростання смертності серед осіб працездатного віку.

Представлені показники здоров'я підлітків та чинники ризику його порушень серед підлітків 14–18 років в 2017 р (на прикладі м. Харкова). В результаті проведеного дослідження встановлено, що 16 % з них мають ту чи іншу хронічну патологію різного ступеня вираженості, а 52 % мають функціональні розлади. Серед підлітків 14–18 років збільшилися показники поширеності: хвороб опорно-рухової системи – в 10 разів; патології органів зору – в 2,8 рази і нервово-психічних захворювань – в 6,3 рази. Відзначено інтенсивне зростання показників поширеності: хвороб, що передаються статевим шляхом, наркоманії. Дуже високу смертність юнаків і дівчат 14–18 років обумовлюють суїциди і насильницькі причини.

Формування порушення здоров'я молоді головним чином обумовлено: девіантною і саморуйнівною формами поведінки; проблемами з соціалізацією цих контингентів; великою агресивністю соціального середовища. Таким чином, показники стану здоров'я підлітків та тенденції їх зміни вкрай несприятливі. Добре відомо, що поряд з факторами спадковості на формування здоров'я підлітків великий вплив роблять фактори середовища проживання і умов життєдіяльності: антропогенні, навчально-освітні, сімейно-побутові, фактори ідеології і культури. Для розробки оздоровчих і профілактичних стратегій важливо знати, які чинники і детермінанти грають головну роль в формуванні порушень здоров'я підліткового населення і молоді на сучасному етапі розвитку українського суспільства.

Ключові слова: підлітки, здоров'я, здоровий спосіб життя, чинники ризику, медико-профілактичні заходи.

Резюме

А. Н. Швець,
Ю. Н. Швець,
А. В. Коробкова-Аржаннікова,
Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків національної академії медичних наук України, проспект Ювілейний, 52-а, г. Харків, 61000;
ХНУ ім. В. Н. Каразіна, площа Свободи, 4, г. Харків, 61022

ОТНОШЕНИЕ К ЗДОРОВЬЮ И ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ СОВРЕМЕННЫХ ХАРЬКОВСКИХ ПОДРОСТКОВ

В статье раскрыта проблема того, что современная молодежь характеризуется небрежностью в отношении к своему здоровью. Во многом это определено отсутствием в течение длительного периода времени социальной политики государства в пропаганде здорового образа жизни, достаточной медико-профилактической помощи населению, что влечет за собой распространение хронической патологии среди детей и подростков, снижение рождаемости и рост смертности среди лиц трудоспособного возраста. Представлены характеристики здоровья подростков и факторы риска его нарушения среди подростков 14–18 лет в 2017 г. (на примере г. Харьков).

В результате проведенного исследования установлено, что 16 % из них имеют ту или иную хроническую патологию различной сте-

пени выраженности, а 52 % имеют функциональные расстройства. Среди подростков 14–18 лет увеличились показатели распространенности: болезней опорно-двигательной системы – в 10 раз; патологии органов зрения – в 2,8 раза и нервно-психических заболеваний – в 6,3 раза. Отмечен интенсивный рост показателей распространенности: болезней, передаваемых половым путем, наркомании. Очень высокую смертность юношей и девушек 14–18 лет обуславливают суициды и насильственные причины. Формирование нарушения здоровья молодежи главным образом обусловлено: девиантными и саморазрушительными формами поведения; проблемами с социализацией этих контингентов; большой агрессивностью социальной среды.

Таким образом, показатели состояния здоровья подростков и тенденции их изменения крайне неблагоприятны. Хорошо известно, что наряду с факторами наследственности на формирование здоровья подростков большое влияние оказывают факторы среды обитания и условий жизнедеятельности: антропогенные, учебно-образовательные, семейно-бытовые, факторы идеологии и культуры. Для разработки оздоровительных и профилактических стратегий важно знать, какие факторы и детерминанты играют главную роль в формировании нарушений здоровья подросткового населения и молодежи на современном этапе развития украинского общества.

Ключевые слова: подростки, здоровье, здоровый образ жизни, факторы риска, медико-профилактические мероприятия.

Автор, відповідальний за листування: *doctora@mail.ua*

Introduction

Many experts, studying young people between the ages of 10 and 19, often disagree about how to identify the group of people who are called adolescents. According to WHO, adolescence is a period of growth and development of a person who follows after childhood and lasts until reaching adulthood, that is, from 10 to 19 years. This is one of the critical transitional periods of the life cycle, characterized by rapid growth and changes, which are inferior only to the rates of growth and changes in infancy. Many aspects of such growth and development are controlled by biological processes, and the achievement of puberty marks the transition from childhood to adolescence. The biological determinants of adolescence are generally universal, but the duration and characteristics of this period may vary with time, culture and socioeconomic situations [1, 2, 3].

Adolescence is a period of preparation for maturity, which is characterized by a huge number of key aspects in development. In addition to physical and sexual development, these aspects include progress towards social and economic independence,

as well as personal development, the acquiring of the skills necessary to establish the relationships and fulfill the roles in adulthood, and the formation of the ability to abstract thinking. Adolescence is a time of rapid growth and huge potential, but also a time of significant risks, when the social context has a powerful influence. The adolescent period, as a certain phase, the stage of the life cycle, is biologically universal, but its specific age limits, its social status and socio-psychological characteristics are socio-historical in nature and depend on the social system, culture and the socialization patterns of the given society [4, 5, 6].

The health state of Ukrainian adolescents is significantly worse than that of their peers in other countries. This is evidenced by self-reported health data of 15-year-olds. They consider themselves healthy: in Switzerland 93 %, in Sweden – 72 %, in France – 55 %, in Germany – 40 %, in Ukraine – only 28 % of adolescents. Modern teenagers are characterized mainly by negligence in relation to their health. In many aspects this is determined by the absence for a long period of time of the state's social policy in promoting healthy lifestyles. Health consists of several components. For example, WHO

defines health as a state of complete physical, mental and social well-being, where physical health means the ability to perform daily work, including taking care of oneself; mental – a state determined in harmony with oneself, and social – reflects the positive attitude of a person to other people, the willingness to help and the ability to accept it.

Many students of different educational institutions not only don't know how or don't want to take measures to promote health, but they also often undermine themselves and thereby worsen it.

Along with this, the social importance of adolescent health is due to the fact that they represent the nearest reproductive, intellectual, economic, social, political and cultural reserve of society. Therefore, their health is the potential of the nation and the country as a whole [7, 8, 9].

The problem of the formation of adolescent health is becoming especially important in recent years due to the increase in the prevalence of functional disorders and chronic diseases. So, according to the data of medical examination of children and adolescents in 2017, in adolescents, the greatest number of deviations in the state of health, both functional and organic, was revealed. The importance of the problem of the health status of children and adolescents is due to the special importance of this age period for the entire subsequent life of a person, as well as the presence of negative trends in the health status of the child and adolescent population [10, 11].

Self-preservation behavior and lifestyle patterns begin to be realized at this age, and therefore it is relevant to study this particular category of the population. That is why the issues of preserving and strengthening the health of adolescents, fostering in them the foundations of self-preserving behavior, a healthy lifestyle are relevant for specialists in various fields. In addition, the study of the health characteristics of adolescents and their way of life will allow us to outline the possibilities for optimizing it and the prospects for transforming its improvement [12, 13].

Purpose of the study

Based on the study and comprehensive assessment of the health status of adolescents, taking into account the individual characteristics of the organ-

ism, the purpose was to identify trends and factors of the state of health of the younger generation aiming to develop scientifically grounded recommendations for early detection and correction of violations in their health state in order to choose the optimal solution for introduction of health saving technologies in life.

Materials and methods of research

Monitoring of detection of the health state was performed during a comprehensive survey of adolescents in the process of their education. The study involved 387 Kharkiv pupils aged 14–18 (195 boys and 192 girls). Assessment of the state of health was carried out by standard methods. With the purpose of studying the level of formation of facilities for a healthy lifestyle, a survey was conducted on the questionnaire developed by the Institute for the Health of Children and Adolescents, which contained both alternative and ranked questions about the educational activity, medical and social characteristics of pupils, lifestyle, risk factors, adolescents' assessment of their health and the state of organization of medical care for students. Statistical processing of research materials was carried out using MS Excel packages, SPSS-17 by calculating relative and average values, representativity errors, and determining the degree of reliability of the results obtained. The level of $p < 0.05$ was considered as a probable [14,15].

The results of the study and their discussion

As a result of the survey, the main diseases are identified, which by the age of 17 had become chronic among the respondents. It is established that 16 % of adolescents have any chronic pathology of varying severity, 52 % have functional disorders and only 32 % are healthy (see Picture 1). The most frequently mentioned diseases are: scoliosis (22.6 %), myopia (8.7 %) and neuropsychic diseases (18 %) (see Picture 2). Among adolescents aged 14–18, prevalence rates increased: diseases of the musculoskeletal system – 10 times; pathology of the organs of vision – 2.8 times and of neuropsychic diseases – 6.3 times. After the completion of the learning process, students' health deteriorates, as evidenced by the processing of medical records of several Kharkov schools.

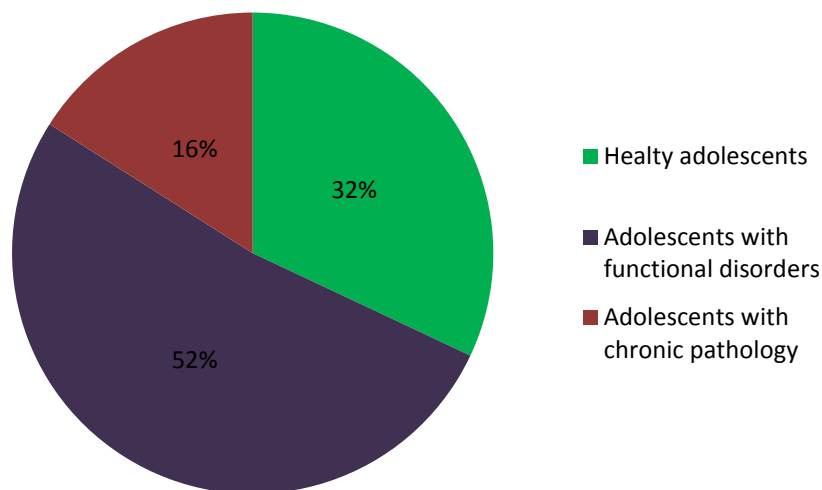


Figure 1 – Health condition of Kharkiv adolescents in 2017

The study revealed significant reasons that pre-determine the descending dynamics of health of the younger generation. Firstly, it is the influence of the "social funnel", i.e. sick parents give birth to sick children. Secondly, during the life cycle, the intensity of the health decrease in children is above the average, and the problems of morbidity move slightly from the elderly to the adolescent group. Thirdly, the health of each subsequent generation is lower than the previous one: the health of children is worse than that of parents, the health of grand-

children is even less than that of our children (every year newborns have less health potential: in 2012 – 14.7 % were born with any pathology and in 2017 – 38.9 %). Fourth, social conditions hamper the realization of human biological reserves. The development of the individual should continue until the age of 35, whereas in the late 1980s the "peak" of health was observed at 25 years, by the end of the 1990s it had decreased to 16 years, and by 2000, the person remained at that potential, with which he came to this world.

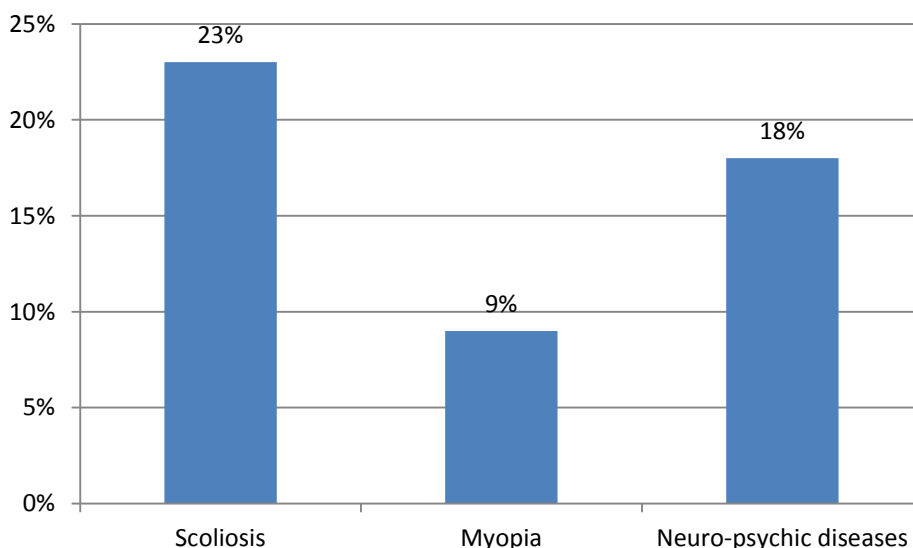


Figure 2 – Most common chronic pathology among Kharkiv adolescents in 2017

The situation in the country as a whole, and in Kharkiv in particular – is similar. There is some misconception that the higher the earnings of the population, the more opportunities to pay more attention to their health and to lead a healthy lifestyle. However, high earnings are not always a guarantee of healthy lifestyle and health. In Kharkiv families

with high earnings, only 13 % of the interviewed respondents describe their health as excellent and 41 % say it is normal, i.e. there are chronic diseases, 3.5 % rate it as completely bad.

It is interesting to analyze the responses of adolescents to the question of what health means for them, i.e. for the majority (34 %) – it is always a

good mood and well-being, 27 % – believes that health is determined by a healthy lifestyle, 23 % by health understand the absence of chronic diseases,

16 % – that it is the main wealth and value (see Picture 3).

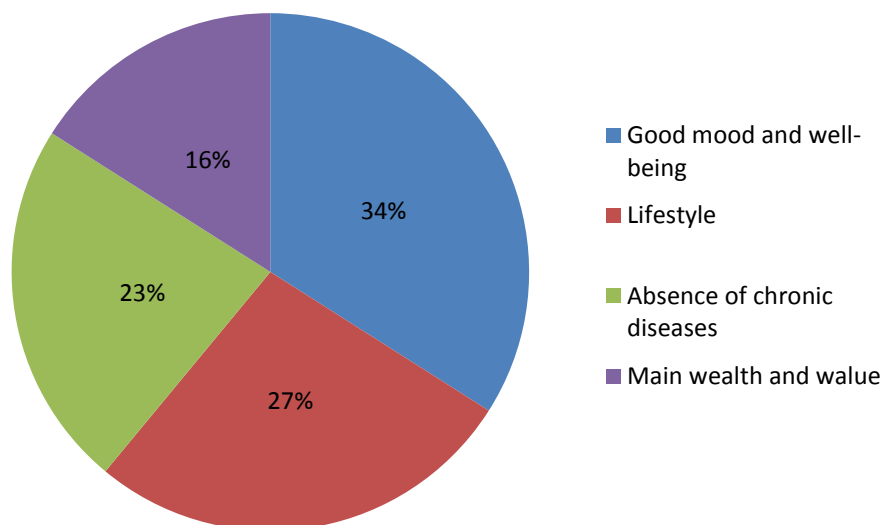


Figure 3 – Definition of the “health” concept by the inquired adolescents

As survey shows, most teenagers already have bad habits. Polls reflect very negative indicators:

- 38 % of young men and 25 % of girls tried or smoke cigarettes,
- 42 % of boys and 33 % of girls regularly drink alcohol,
- about 10 % of teenagers tried drugs.

Analyzing the data on smoking, it has to be noticed that the older the respondent participating in the survey, the less often there are answers about the desire or need for smoking. Almost every second schoolboy smokes, a quarter of them do not consider this a bad habit. In general, the data reflect a very acceptable situation for smoking (compared to drinking) among young people.

At the same time, more than half of the respondents (66 %) consider moderate consumption of alcoholic beverages possible during the holidays. Most of them (53 %) do not include various low-alcohol cocktails and beer. Almost 8 % consider the use of beer and other low-alcohol drinks to be acceptable, even without any reason.

Conclusions

Today, the common trends in the health state of the younger generation are increasing of amount of chronic pathology, underestimation of the own health and growing popularity of bad habits among children and adolescents.

In groups of risk of social deviations, the adolescents turned out to be the most likely group to

Not less disturbing are results on the problem of drug abuse: from the interviewed about 10 % tried drugs or, what is the most dangerous and incomprehensible, want to do this, not understanding that drugs have a destructive effect on human health. Dependence arises quickly, and there is a constant need to increase the dose of harmful substances taken. The result of the addiction is death from an overdose or a strong deterioration in the body.

Obviously, many factors affect the health and well-being of the body. Among the negative factors affecting health, the respondents most often call the following factors: bad ecology (70.32 %), unhealthy lifestyle (bad habits) (36.40 %), learning conditions (26.15 %), living conditions (residence) (6.71 %).

However, there is also a positive trend for young people to maintain their own health: about 45 % regularly do sports and 23 % monitor the nutritional status of their food.

change their behavior under the forces of negative socioeconomic and sociocultural factors. The high prevalence of socially conditioned diseases has the most negative impact on the quality of the labor, defense and reproductive potential of the country. The society must pay special attention to strengthening the social institutions of the state-family, political-legal system, social morality, professional system, as the main and most effective means of

setting social relations in a teenage environment.

Summarizing the above, adolescents are the basis for the development of any society and they always have the most direct relation to its future prospects. Our "tomorrow" depends entirely on the values of life and the lifestyle of the younger generation. The poor health of adolescents cannot ensure high-quality reproduction. In such conditions, the "social funnel" will increasingly drag, not giving the opportunity to develop in any innovative direction. Therefore, it is necessary to take a course on

improving the health of the younger generation and promoting healthy lifestyles, since young people are the strategic reserve of the nation.

Preparing for a healthy lifestyle of a teenager based on the health saving technologies should become a priority for each of them. The health state of the younger generation is the most important indicator of the well-being of the whole society, reflecting the present situation and giving a forecast for the future.

References (список літератури)

1. Grinshpun SS. [«Academy X»: preparing american students for life and work]. *Rus. Ped. J.* 2014; 4 (12): 102 – 107.
2. Orlov AI. *Prikladnaya statistika* [Applied Statistics] Moscow: Ekzamen, 2004: 656 p.
3. Vasserman LV, Erishev OF, Klubova EB. *Psyhologhycheskaia dyahnostyka yndeksa zhyznennoho styliia* [Psychological diagnostics of the index of life style]. SPbPubl., 2005, 50 p.
4. Aherne D. Mindfulness based stress reduction for medical students: optimising student satisfaction and engagement. *BMC Medical Education* 2016; 16 (1): 208.
5. Kolomoets MY. *Professiyni khvoroby*. [Occupational diseases]. Kyiv: Zdorov'ya, 2014. 525.
6. Kötter T, Niebuhr F. Resource-oriented coaching for reduction of examination-related stress in medical students: an exploratory randomized controlled trial. *Advances in Medical Education and Practice*. 2016; 7: 397.
7. Andreeva LI. *Professionalnoe samoopredelenie shkolnikov v usloviyah innovatsionnoy deyatelnosti obsheobrazovatel'nogo uchrezhdeniya* [Professional self-determination of schoolboys in the conditions of innovative activity of educational institution]. Kharkiv: Health Publ., 2010. 245p.
8. Variy MI. *Zahalna psykholohiia* [General Psychology]. K: Tsentр uchbovoi literatury Publ., 2007, 968 p.
9. Zhizhin KS. [Information technology in the context of accelerating the training specialist]. *Applied Informatics*. 2014; 6 (12): 19–21.
10. Pushkova ES, Lenskaya LV. [Longevity in Saint-Petersburg]. *Russian biomedical journal*. 2003; 4: 34–38.
11. Sheh SA. Career guidance for young people: The impact of the new duty on schools (literature reviewer). *Sixth Special Report of Session*. 2013; 18 (9): 1-16.
12. Dus TE. *Podgotovka starsheklassnikov k osoznannomu v yboru professii v protsesse sotsialnoy raboty s molodezhyu* [Preparing high school students to make a conscious choice of profession in the process of social work with young people]. Vinnitsa: New book Publ., 2014. 255 p.
13. Serdyuk AM, Polka NS, Serheta IV. *Psyhohyhyena detei y podrostkov, stradaiushich khronycheskymy somatycheskymy zabolevaniyamy* [Psychohygiene of children and adolescents suffering from chronic physical illnesses]. Vinnitsya: Novaknyha Publ., 2012, 336 p.
14. Hornquist JO. The concept of quality of life. *Scandinavian Journal of Social Medicine*. 1982; 10: 56–60.
15. McLaren M. *The role of meaning and purpose in the career development of adolescents: a qualitative study*. Colorado: Plenum Publishers, 2011. 77 p.

(received 16.10.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 16.10.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

I. H. Mudrenko,
*Sumy State University, Medical
Institute, 2 Ryskogo-Korsakova
str, Sumy, 40007 Ukraine*

**PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF BRAIN
ASSOCIATED WITH SUICIDAL RISK IN PATIENTS WITH
DEMENTIA**

Purpose: definition of pathomorphological predictors regarding suicide in patients with dementia on the basis of neuroimaging analysis.

Materials and methods: 213 people with different clinical forms of dementia (vascular, due to Alzheimer's disease, mixed type) were examined. The CT scan method and the statistical processing method of results were used.

Research results: The article elucidates the relationship between the pathomorphological features in patients with various types of dementia and the risk of suicide. Thus, in Alzheimer's disease, the majority of patients in the groups compared had atrophic changes in the brain due to the neurodegenerative process such as atrophy of brain and cerebellum gyri, expansion of subarachnoid spaces, deepening of the brain fissures. However, it has been determined that the existence of such X-ray changes as the decrease in brain matter density on the render of basal ganglia and white matter was observed in patients with low SR. That is, it can be assumed that joining vascular pathology as a chronic ischemia is a factor in the anti-risk of suicidal behavior in patients with Alzheimer's disease.

In the vascular form of dementia process, the risk factor of suicide is the subcortical impression of brain white matter (leukoencephalopathy); mixed dementia – expansion of subarachnoid spaces, periventricular leukoencephalopathy, expansion of brain bases, reduction of brain matter density on the render of basal ganglia, acute cerebrovascular event by hemorrhagic and ischemic types (rupture of aneurysms, cerebral infarction).

We assume that the existence of a more expressed organic impression of brain substance by the pathological neurodegenerative process and joining the vascular impression prevents the formation and implementation of SR.

The obtained data should be taken into account by clinicians for timely diagnosis and prevention of SR in patients with dementia.

Keywords: vascular dementia, mixed, with Alzheimer's disease, suicidal behavior, pathomorphological brain's features, X-ray signs, computed tomography.

Corresponding author: mudrenko.irina@gmail.com

Резюме

І. Г. Мудренко,
Сумський державний університет,
медичний інститут,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ХВОРИХ З ДЕМЕНЦІЯМИ, АСОЦІЙОВАНІ З СУЇЦИДАЛЬНИМ РИЗИКОМ

Мета роботи: визначення патоморфологічних предикторів суїциду у хворих на деменції на підставі нейровізуалізаційного дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 213 чоловік з різними клінічними формами деменцій (судинною, внаслідок хвороби Альцгеймера, змішаного типу). Використовувався метод комп'ютерної томографії та метод статистичної обробки результатів.

Результати дослідження. В статті висвітлено взаємозв'язок між патоморфологічними особливостями хворих на деменції різних типів та ризиком суїциду. Так, при хворобі Альцгеймера, більшість хворих порівнюваних груп мали атрофічні зміни головного мозку внаслідок нейродегенеративного процесу в формі атрофії звивин мозку і мозочка, розширення субарохноїдальних просторів, поглиблення щілин мозку. Проте визначено, що наявність таких рентгенологічних змін, як зниження щільності речовини мозку у проекції базальних ядер та білої речовини спостерігалось у хворих з низьким суїцидальним ризиком (СР). Тобто можливо вважати, що приєднання судинної патології у формі хронічної ішемії є фактором антиризиком суїцидальної поведінки у хворих з хворобою Альцгеймера (ХА).

При судинній формі дементного процесу фактором ризику суїциду є підкоркове враження білої речовини мозку (лейкоенцефалопатія); змішаній деменції – розширення субарахноїдальних просторів, лейкоареозис перивентрикулярно, розширення цистерн основи мозку, зниження щільності речовини мозку в проекції базальних ядер, гостре порушення мозкового кровообігу по геморагічному та ішемічному типам (розрив аневризми, інфаркт мозку).

Нами зроблено припущення, що наявність більш вираженого органічного ураження речовини мозку патологічним нейродегенеративним процесом та приєднання судинного ураження запобігають формуванню та реалізації суїцидальної поведінки (СП).

Отримані дані необхідно враховувати лікарям клініцистам для своєчасно діагностики та превенції СП у хворих на деменції.

Ключові слова: деменція судинна, змішана, при хворобі Альцгеймера, суїцидальна поведінка, патоморфологічні особливості головного мозку, рентгенологічні ознаки, комп'ютерна томографія.

Резюме

И. Г. Мудренко,
Сумский государственный университет,
медицинский институт,
ул. Римского-Корсакова, 2,
г. Сумы, Украина, 40007

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ С ДЕМЕНЦИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СУИЦИДАЛЬНЫМ РИСКОМ

Цель работы: определение патоморфологических предикторов суицида у больных деменцией на основании нейровизуализационного исследования.

Материалы и методы. Обследованы 213 человек с разными клиническими формами деменций (сосудистой, в результате болезни Альцгеймера, смешанного типа). Использовался метод компьютерной томографии и метод статистической обработки результатов.

Результаты исследования. В статье отражена взаимосвязь

между патоморфологическими особенностями больных деменцией разных типов и риском суицида. При болезни Альцгеймера, большинство больных сравнимых групп имели атрофические изменения головного мозга в результате нейродегенеративного процесса в форме атрофии извилин мозга и мозжечка, расширения субарахноидальных пространств, углубления щелей мозга. Однако определено, что наличие таких рентгенологических изменений, как снижение плотности вещества мозга в проекции базальных ядер и белого вещества наблюдалось у больных с низким суицидальным риском (СР). То есть, присоединение сосудистой патологии в форме хронической ишемии является фактором антириска суицидального поведения у больных с болезнью Альцгеймера (БА). При сосудистой форме дементного процесса фактором риска суицида является подкорковое поражение белого вещества мозга (лейкоэнцефалопатия); смешанной деменции – расширение субарахноидальных пространств, лейкоареозис перивентрикулярно, расширение цистерн основания мозга, снижения плотности вещества мозга в проекции базальных ядер, острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому и ишемическому типам (разрыв аневризмы, инфаркт мозга).

Нами сделано предположение, что наличие глубокого поражения вещества мозга патологическим нейродегенеративным процессом и присоединения сосудистой патологии предотвращают формирование и реализацию суицидального поведения (СП).

Полученные данные необходимо учитывать врачам клиницистам для своевременной диагностики и превенции СП у больных деменцией.

Ключевые слова: деменция сосудистая, смешанная при болезни Альцгеймера, суицидальное поведение, патоморфологические особенности головного мозга, рентгенологические признаки, компьютерная томография.

Автор, відповідальний за листування: mudrenko.irina@gmail.com

Вступ

Однією з найпоширеніших скарг в похилому віці є зниження пам'яті, що зумовлює труднощі в повсякденному житті. Біологічним підґрунтям когнітивного зниження в процесі фізіологічного старіння організму є загибель нейронів, зниження нейропластичності, ряд нейрофізіологічних та нейрохімічних змін головного мозку. Крім того, похилий вік є фактором ризику виникнення судинних і нейродегенеративних захворювань, які призводять до зниження пам'яті. Згідно даних епідеміологічних досліджень на деменції страждає не менше ніж 5–8 % населення у віці понад 65 років [1, 2, 3]. Провідним симптомом деменції є значне зниження пам'яті, яке разом з порушенням інших вищих психічних функцій призводить до стійкої соціальної та побутової дезадаптації індивіда. До найпошире-

ніших причин деменції відносять хворобу Альцгеймера, Піка, судинну патологію головного мозку (ГМ). Деменції коморбідні з афективною патологією, зокрема депресивною. Поширеність депресій серед дементних хворих сягає 30–40 % випадків. Серед патопсихологічних проявів депресивного розладу при деменціях переважають відчуття провини, безнадії, антивітальний настрій, суїцидальні думки, розлади сну [4, 5].

Актуальність. У сучасних дослідженнях доведено, що близько 45 % хворих на хворобу Альцгеймера та Піка мають суїцидальні наміри, хоча спроби самогубства рідкісні. Найбільш небезпечними, щодо скоєння суїциду на думку багатьох авторів є початкові стадії деменції. Однак занепокоює те, що при суцільному патоморфологічному дослідженні самовбивць часто знаходять характерні для хвороби Альцгеймера

зміни, хоча за життя це захворювання діагностовано не було [6, 7, 8, 9].

Нейробіологи на підставі нейровізуалізаційних та посмертних досліджень наголошують на причетності до процесу суїцидогенезу префронтальної кори (ПФК) головного мозку. СП є наслідком недостатньої функціональної здатності ПФК, що патопсихологічно проявляється в порушенні механізмів планування, когнітивного контролю над імпульсивною поведінкою, саморегуляції [10, 11].

Вивчення Т1-зважених МРТ зображень мозолистого тіла у хворих з ХА, судинною деменцією (СД) та з помірно вираженим когнітивним дефіцитом продемонструвало атрофію передніх і задніх ділянок мозолистого тіла; при СД – передніх ділянок мозолистого тіла; у осіб з промірним когнітивним дефіцитом змін у розмірах мозолистого тіла не встановлено [12,13]. Зокрема, автори вказують на атрофію задньої третини мозолистого тіла у суїцидентів порівняно з пацієнтами, що демонстрували когнітивні порушення без поведінкових розладів [13]. Нейроанатомічною основою «душевного болю», схильності до підозри, почуття вини, соціальної ізоляції, негативної самооцінки, суїцидальних думок є більша щільність так званих нейронів фон Економо у ділянках передньої та центральної кори (острівця Рейля) [14]. Інші дослідники пов'язують формування СП з дефіцитом в паратамезолімбичній корі та руйнуванням кортикостріато-таламічних ланцюгів [15].

Аналіз наукових даних показує, що широко досліджується коморбідна з деменцією психопатологічна симптоматика, однак до сьогодні відсутні узагальнюючі дослідження, у яких вивчено залежність ризику виникнення суїцидальної поведінки від клініко-анатомічних, особливостей. Крім того відсутні розроблені діагностичні критерії СР для дементних хворих та превенції суїциду у цієї групи хворих.

Необхідність вивчення вказаних питань обґрунтовує актуальність нашого дослідження.

Мета роботи: визначення патоморфологічних предикторів суїциду у хворих на деменцію на підставі нейровізуалізаційного дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Метод променевої діагностики (нейровізуалізація головного мозку) реалізовувався за допомогою комп'ютерної томографії – для визначення морфологічних особливостей пацієнтів з високим ризиком суїциду при різних варіантах деменції. Комп'ютерна томографія головного моз-

ку (КТ) дала можливість визначити при життєво морфологічні зміни речовини головного мозку у хворих на деменції, що сприяло встановленню форми та ступеня тяжкості деменції у кожного обстеженого хворого. Дослідження проводилось на обчислювальному рентгенівському томографі «Toshiba action 16» виробництва Японії. Ними візуально оцінювались серії комп'ютерних томограм з товщиною зрізу 1 мм з наступною мультипланарною реконструкцією. Вивчались ступінь вираженості лейкоареозу, локалізація наявного осередку судинного враження та атрофічних змін церебральних структур. Порівнювались структурно-анатомічні особливості ГМ внаслідок хворобливого процесу в двох групах хворих: з високим СР та низьким СР.

У дослідженні прийняли участь 213 хворих на деменцію, які були розділені на три групи за типом деменції: 75 пацієнтів з хворобою Альцгеймера, 73 хворих на судинну деменцію та 60 хворих зі змішаним типом деменції. Усі хворі були розподілені на 2 групи за чинником наявності чи відсутності суїцидальної поведінки в анамнезі та під час клініко-психопатологічного обстеження (оцінювалась наявність антивітальних висловлювань, суїцидальних думок, намірів, спроб). Так, в групі пацієнтів з хворобою Альцгеймера основну групу склали 36 хворих, контрольну групу – 39 хворих; при судинних деменціях 39 осіб увійшли в основну групу та 34 – в контрольну групу; при змішаних деменціях 30 пацієнтів склали основну групу та 30 – контрольну групу (див. рисунок 1). Діагностика розладів психіки та поведінки проводилась у відповідності до МКХ-10. Від хворих та їх піклувальників отримано згоду на проведення діагностики та лікування.

Результати. Як видно з таблиці 1, патоанатомічні зміни головного мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера характеризувались в основній групі атрофією звивин мозку та мозочку у $69,4 \pm 7,79$ % обстежених, розширенням конвексальних просторів півкуль мозку – $86,1 \pm 5,85$ %, з однаковою частотою зустрічались розширення шлуночкової системи мозку, поглиблення щілин, лейкоареозис перивентрикулярно, враження базальних ядер та білої речовини півкуль мозку – по $27,8 \pm 7,57$ %.

Пацієнти без СП в $84,6 \pm 5,85$ % випадків мали розширення конвексальних просторів півкуль мозку, у $74,4 \pm 7,08$ % – атрофію звивин мозку переважно в проекції тім'яних, скроневих ділянок; $66,7 \pm 7,65$ % – ураження базальних

ядер та білої речовини півкуль мозку; поглиблення щілин мозку мали $56,4 \pm 8,04\%$; розширення шлуночків мозку – $51,3 \pm 8,11\%$; субкор-

тикальне ураження в інсулярній, лобній, потиличній, тім'яній ділянках, атрофію гіпокампу – $7,69 \pm 4,32\%$ (див. табл. 1).

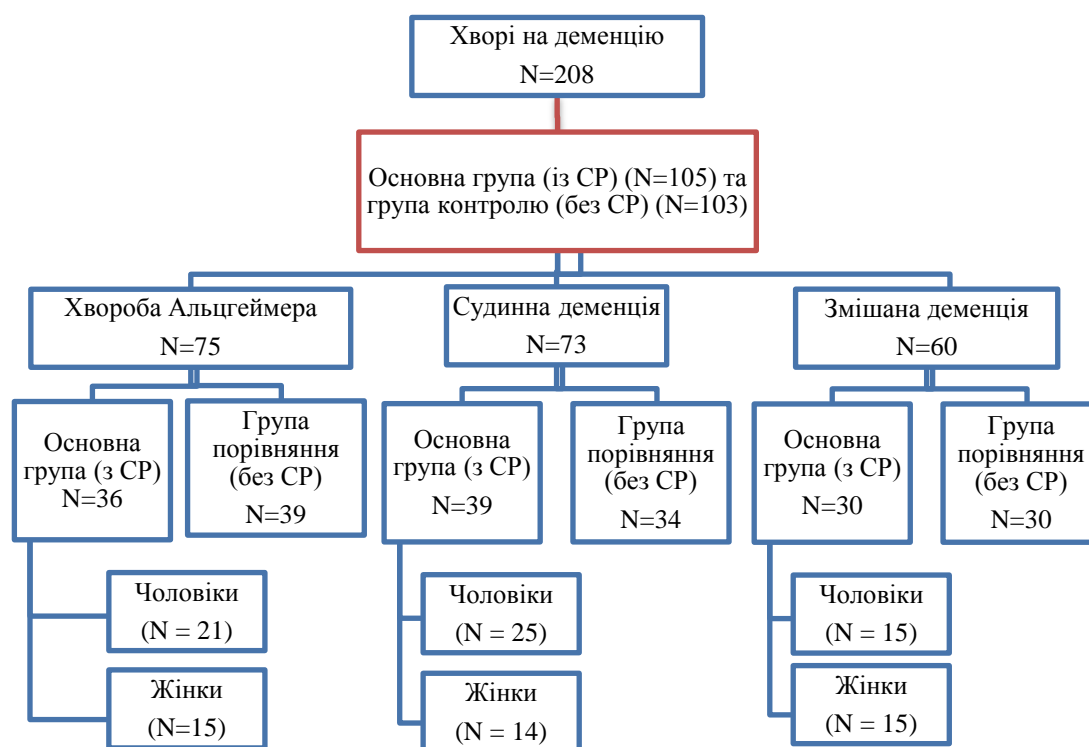


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

Порівняльний аналіз патоморфологічних особливостей між основною та контрольною групами не встановив суттєвих розбіжностей, окрім розширення цистерн основи мозку ($p \leq 0,05$). Проте хронічна ішемія, що проявляється рентгенологічно в зниженні щільності речовини

мозку у проекції базальних ядер та білої речовини ($p \leq 0,001$), розширення шлуночкової системи мозку ($p \leq 0,05$) більш притаманна для хворих з низьким СР, та є фактором антиризик у даної групи хворих.

Таблиця 1 – Патоморфологічні зміни головного мозку у хворих з хворобою Альцгеймера

Найменування показників	Основна група (n=36)	Контрольна група (n=39)
	% ± m %	
розширення субарахноїдальних просторів	86,1 ± 5,85	84,6 ± 5,85
атрофія звивин мозку і мозочка	69,4 ± 7,79	74,4 ± 7,08
лейкоареозис перивентрикулярно	27,8 ± 7,57	15,4 ± 5,85
розширення цистерн основи мозку	58,8 ± 8,57***	33,3 ± 7,65***
зниження щільності речовини мозку у проекції базальних ядер та білої речовини	27,8 ± 7,57**	66,7 ± 7,65**
розширення шлуночкової системи мозку	27,8 ± 7,57***	51,3 ± 8,11***
субкортикальне враження в лобній, потиличній, тім'яній долях	0 ± 0	7,69 ± 4,32
атрофія гіпокампів з обох сторін	0 ± 0	7,69 ± 4,32
поглиблення щілин мозку	41,7 ± 8,33	56,4 ± 8,04
субкортикальне враження в правій інсулярній зоні	0 ± 0	7,69 ± 4,32

Примітка. Достовірність відмінностей на рівні * – $p \leq 0,01$; ** – $p \leq 0,001$; *** – $p \leq 0,05$; **** $p \leq 0,005$.

Аналізуючи дані з таблиці 2 хворі з СП при судинній деменції у $82,1 \pm 6,23$ % за даними нейровізуалізаційного обстеження мали розширення субарахноїдальних просторів; атрофію звивин мозку та мозочка, поглиблення щілин мозку, ознаки лейкоареозису у $66,7 \pm 7,65$ %, у $48,7 \pm 8,11$ % випадків розширення та деформацію шлуночкової системи головного мозку; у $33,3 \pm$

$7,65$ % випадків – судинні враження ішемічного характеру в ділянці білої речовини мозку, базальних ядер та стовбура. $73,5 \pm 7,68$ % обстежуваних контрольної групи виявляли судинну патологію в зоні базальних ядер та білої речовини мозку; $44,1 \pm 8,64$ % – в басейні кровопостачання правої та лівої середніх мозкових артерій; 100 % – ураження білої речовини півкуль мозку.

Таблиця 2 – Патоморфологічні зміни головного мозку у хворих з судинним типом деменції

Найменування показників	Основна група (n=39)	Контрольна група (n=34)
	% ± m %	
розширення субарахноїдальних просторів	$82,1 \pm 6,23^{***}$	$55,9 \pm 8,64^{***}$
атрофія звивин мозку і мозочка	$66,7 \pm 7,65$	$52,9 \pm 8,69$
лейкоареозис перивентрикулярно	$66,7 \pm 7,65^{***}$	$41,2 \pm 8,57^{***}$
розширення цистерн основи мозку	$48,7 \pm 8,11^*$	$17,6 \pm 6,64^*$
зниження щільності речовини мозку у проекції базальних ядер та білої речовини мозку**	$33,3 \pm 7,65^{**}$	$73,5 \pm 7,68^{**}$
враження ішемічного характеру в ділянці стовбура	$33,3 \pm 7,65$	$14,7 \pm 6,17$
зниження щільності речовини в кортикальній та субкортикальних ділянках	$15,4 \pm 5,85$	$11,8 \pm 5,61$
розширення і деформація шлуночкової системи мозку	$48,7 \pm 8,11$	$35,3 \pm 8,32$
аневризма ПМА	$17,9 \pm 6,23^*$	$0 \pm 0^*$
постінсультні кісти	$17,9 \pm 6,23^*$	$0 \pm 0^*$
поглиблення щілин мозку	$66,7 \pm 7,65^{**}$	$29,4 \pm 7,93^{**}$
інфаркт у басейні правої та лівої СМА	$15,4 \pm 5,85^*$	$44,1 \pm 8,64^*$
Інфаркт в вертебробазиллярному басейні	$0 \pm 0^{***}$	$14,7 \pm 6,17^{***}$
атрофія мозолистого тіла	$15,4 \pm 5,85^{***}$	$0 \pm 0^{***}$
паренхіматозно-субарахноїдально-внутрішньошлуночковий крововилив	0 ± 0	$8,82 \pm 4,94$

Примітка. Достовірність відмінностей на рівні * – $p \leq 0,01$; ** – $p \leq 0,001$; *** – $p \leq 0,05$; **** $p \leq 0,005$.

Непритаманним для хворих без СП є наявність перивентрикулярного ураження білої речовини (лейкоареозису) $41,2 \pm 8,57$ %, розширення цистерн основи мозку $17,6 \pm 6,64$ %, пог-

либлення щілин мозку у $29,4 \pm 7,93$ % хворих відповідно. У жодного хворого без СП не виявлено ознак атрофії мозолистого тіла, постінсультних кіст, аневризм.

Таблиця 3 – Патоморфологічні зміни головного мозку у хворих зі змішаним типом деменції

Найменування показників	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
	% ± m %	
розширення субарахноїдальних просторів	$100 \pm 0^*$	$80 \pm 7,43^*$
атрофія звивин мозку і мозочка	100 ± 0	100 ± 0
лейкоареозис перивентрикулярно	$86,7 \pm 6,31^{****}$	$60 \pm 9,1^{****}$
розширення цистерн основи мозку	$86,7 \pm 6,31^{**}$	$40 \pm 9,1^{**}$
зниження щільності речовини мозку у проекції базальних ядер	$100 \pm 0^*$	$80 \pm 7,43^*$
розширення шлуночкової системи мозку	$66,7 \pm 8,75$	$80 \pm 7,43$
аневризма ПМА	$16,7 \pm 6,92^{***}$	$0 \pm 0^{***}$
постінсультні кісти	$16,7 \pm 6,92^{***}$	$0 \pm 0^{***}$
поглиблення щілин мозку	$33,3 \pm 8,75^{**}$	$40 \pm 9,1^{**}$
інфаркт у басейні СМА і ЗМА	$16,7 \pm 6,92^{***}$	$0 \pm 0^{***}$

Примітка. Достовірність відмінностей на рівні * – $p \leq 0,01$; ** – $p \leq 0,001$; *** – $p \leq 0,05$; **** $p \leq 0,005$.

Як видно з табл. 3 морфологічними корелятами суїцидального ризику у хворих зі змішаним типом деменції є наступні рентгенологічні ознаки: розширення субарахноїдальних просторів ($p \leq 0,01$), лейкоареозис перивентрикулярно ($p \leq 0,005$), розширення цистерн основи мозку

($p \leq 0,001$), зниження щільності речовини мозку в проекції базальних ядер ($p \leq 0,01$), аневризма передньої мозкової артерії, постінсультні кісти, інфаркт в басейні середньої мозкової артерії і задньої мозкової артерії ($p \leq 0,05$), поглиблення щілин мозку ($p \leq 0,001$).

Висновки

До патоморфологічних детермінант високого СР відносяться наступні рентгенологічні ознаки за даними КТ:

1. При деменції внаслідок хвороби Альцгеймера: розширення цистерн основи мозку ($p \leq 0,05$). Проте хронічна ішемія, що проявляється рентгенологічно в зниженні щільності речовини мозку у проекції базальних ядер та білої речовини ($p \leq 0,001$), розширення шлуночкової системи мозку ($p \leq 0,05$) є фактором антиризiku суїциду. Отже, можливо припустити, що наявність більш вираженого органічного ураження речовини мозку патологічним нейродегенеративним процесом та приєднання судинної патології запобігають формуванню та реалізації СП.

2. При судинній деменції: наявність нейровізуалізаційних змін у вигляді «бісвангерівської енцефалопатії», тобто лейкоареозису перивентрикулярно ($p \leq 0,05$); атрофічні зміни у

вигляді розширення субарахноїдальних просторів та поглиблення щілин мозку ($p \leq 0,001$); аневризма ПМА, постінсультні кісти ($p \leq 0,01$). Напроти такі морфологічні зміни, як зниження щільності речовини мозку у проекції базальних ядер та білої речовини мозку ($p \leq 0,001$), перенесений інфаркт у басейні правої та лівої СМА ($p \leq 0,01$), вертебробазиллярному басейні ($p \leq 0,05$) непритаманні для хворих з СП та є прогностичними ознаками низького СР у хворих з судинним типом дементного процесу.

3. При змішаній деменції: розширення субарахноїдальних просторів ($p \leq 0,01$), лейкоареозис перивентрикулярно ($p \leq 0,005$), розширення цистерн основи мозку ($p \leq 0,001$), зниження щільності речовини мозку в проекції базальних ядер ($p \leq 0,01$), аневризма ПМА, постінсультні кісти, інфаркт в басейні СМА і ЗМА ($p \leq 0,05$), поглиблення щілин мозку ($p \leq 0,001$).

References (список літератури)

1. Maruta NA, Mudrenko IH. Predictors of a suicidal behavior in patients with dementia. *25th European congress of psychiatry, European Psychiatry.2017*; 41S:S365–S404.
2. Mudrenko IG. [Look at the sociological - psychological, psychological, psychopathological and legal law suicidogenesis during dementia and medical and social assistance]. *Psixiatriya, nevrologiya ta medichna psixologiya.2017*; 2(8):33-39.
3. Mudrenko IG. [Biologic features formation of suicidal behavior at the ailments of the dementia (in terms of literature)]. *Medicinskaya psixologiya.2017*;12(4):63-68.
4. Haw CC, Harwood D, Hawton K. Dementia and suicidal behavior: a review of the literature *International Psychogeriatrics. 2009*; 21:440-453.
5. Draper BM. Suicidal behavior and assisted suicide in dementia. *J. International Psychogeriatrics. 2015*;27(10):1601-1611.
6. Saiko D.Yu. [Peculiarities of kliniki i law imnosti formu psychic roses at a garden of Parkinson]. *Ukrainskij visnik psixonevrologii.2012*; 3(72):54-58.
7. Seyfried LS, Kales HC, Ignacio RV, Conwell Y, Valenstein M. Predictors of suicide in patients with dementia. *Alzheimers Dement. 2011*;7:567–73. [PMC free article] [PubMed]
8. Stenager EN, Wermuth L, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with Parkinson's disease: an epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand. 1994*;90:70–72. [PubMed]
9. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.2011*; 26(6):1022-31.
10. Yaxno NN, Zaxarov VV, Lokshina AB. [Impaired memory and attention in old

- age]. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*.2006; 2:58-62.
11. Ventriglio AA, Gentile I, Bonfitto E, Stella M, Mari L. et al.. Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front. Psychiatry*.2016;7:116.
 12. Cyprien F, Courtet P, Malafosse A, Maller J, Meslin C, Bonafé A, Le Bars E, de Champfleury NM, Ritchie K, Artero S. Suicidal behavior is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry*. 2011.70(4):320-6. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.035
 13. Hallam BJ, Brown WS, Ross C, Buckwalter JG, Bigler ED, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Regional atrophy of the corpus callosum in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(3):414-23. doi: 10.1017/S1355617708080533.
 14. Brüne M, Schöbel A, Karau R, Faustmann PM, Dermietzel R, Juckel G, Petrasch-Parwez E. Neuroanatomical correlates of suicide in psychosis: the possible role of von Economo neurons. *PLoS One*. 2011; 6(6):e20936. doi:10.1371/journal.pone.0020936.
 15. Dombrovski, AY, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Siegle GJ. Reward Signals, Attempted Suicide, and Impulsivity in Late-Life Depression. *JAMA Psychiatry*.2013;70(10):10-17.

(received 26.10.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 26.10.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

E. G. Pedachenko¹,
M. V. Khyzhnyak¹,
O. O. Potapov²,
Yu. E. Pedachenko^{1,3},
O. F. Tanasiichuk¹,
O. P. Krasnylenko^{1*},
A. M. Furman¹,
I. G. Vasylieva¹,
N. G. Chopyk¹,
N. P. Oleksenko¹,

¹State Institution «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of AMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine;

²Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

³National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

THE RESULTS OF AUTOTRANSFUSION WITH PLATELET RICH PLASMA IN SPINAL NEUROSURGERY

Introduction. Platelet-rich plasma (PRP), a blood plasma separated by centrifugation with highly abundant platelets, has multiple applications in many healthcare fields for the improvement of soft and bone tissues regeneration. The studies of PRP implementation results in spine neurosurgery are of high demand in case of pathologies related to the degeneration or injury of living *bone* and cartilaginous elements of vertebral column, which require the installation of vertebral interbody fusion system.

Purpose. Improvement of surgical treatment outcomes by means of improving postoperative wound healing and reducing pain severity after the installation of transpedicular fixation systems in the lumbar spine using a biotechnological method which has a multimodal effect on regeneration processes and is simple and cost-effective

Materials and Methods. The results of transpedicular stabilization in lumbar spine vertebral column were assessed within the early post-operative period in two groups of patients comparable in age and health status with spondylolisthesis and spinal motion segment instability. Patients from the main group (n = 20, average age 47.8 ± 6.6 years) received PRP during the operation as compared to the control one (n = 30, average age 46.9 ± 5.6 years) without PRP injections.

Results. It was found that during the first day post-operation the pain severity in the main group was significantly reduced (1.6 ± 0.7 points according to the visual analogous scale) as compared to the control (3.8 ± 0.9 points). Moreover, these characteristics before the discharge of the patients were 0.3 ± 0.3 and 2.0 ± 0.4 points respectively. It is noteworthy that the swelling and wound edges hyperemia were remarkably reduced after the PRP use. Finally, no complications, side-effect or systemic consequences of PRP were observed.

Conclusions. Therefore, the local injections of PRP during the installment of transpedicular stabilization system in lumbar spine is easy-to-handle and safe approach favoring the quick recovery in early post-operative period.

Keywords: lumbar spine; transpedicular interbody fusion; platelet-rich plasma.

Corresponding author: elena.krasnylenko@gmail.com

Резюме

Є. Г. Педаченко¹,
 М. В. Хижняк¹,
 О. О. Потапов²,
 Ю. Є. Педаченко^{1,3},
 О. Ф. Танасійчук¹,
 П. Красиленко^{1*},
 А. М. Фурман¹,
 І. Г. Васильєва¹,
 Н. Г. Чопик¹,
 Н. П. Олексенко¹,

¹ДУ «Інститут нейрохірургії
 ім. акад. А. П. Ромоданова
 НАМН України», Київ, Україна;

²Медичний інститут Сумського
 державного університету,
 м. Суми, Україна;

³Національна медична академія
 післядипломної освіти
 ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
 м. Київ, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМИ У СПИНАЛЬНІЙ НЕЙРОХІРУРГІЇ

Досліджено ефективність інтраопераційного місцевого застосування збагаченої тромбоцитами аутоплазми (ЗТА) при встановленні систем транспедикулярної стабілізації в поперековому відділі хребта – за динамікою регресу больового синдрому (використовували візуальну аналогову шкалу) та станом післяопераційної рани.

Інтенсивність болю у групі пацієнтів, яким вводилась ЗТА (n = 20), в першу ж післяопераційну добу була істотно нижчою ($1,6 \pm 0,7$ балів), порівняно з контролем (n = 30) ($3,8 \pm 0,9$ балів), і перед випискою склала, відповідно, $0,3 \pm 0,3$ та $2,0 \pm 0,4$ балів.

У всіх пацієнтів після введення ЗТА візуально відмічено значно меншу вираженість набряку та гіперемії країв рани.

Ускладнень, побічних реакцій, системного впливу біопрепарату не спостерігали.

Таким чином, місцеве введення ЗТА під час проведення відкритих хірургічних втручань на хребті є безпечною та ефективною процедурою, що дозволяє покращити перебіг раннього післяопераційного періоду.

Ключові слова: поперековий відділ хребта, транспедикулярна стабілізація, збагачена тромбоцитами аутоплазма.

Резюме

Е. Г. Педаченко¹,
 М. В. Хижняк¹,
 А. А. Потапов²,
 Ю. Е. Педаченко^{1,3},
 А. Ф. Танасійчук¹,
 Е. П. Красиленко^{1*},
 А. Н. Фурман¹,
 И. Г. Васильева¹,
 Н. Г. Чопик¹,
 Н. П. Олексенко¹,

¹ГУ «Институт нейрохирургии
 им. акад. А. П. Ромоданова
 НАМН Украины», г. Киев, Украина;

²Медицинский институт Сумского государственного университета,
 г. Сумы, Украина;

³Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины,
 г. Киев, Украина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ В СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ

Исследована эффективность интраоперационного местного использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (ОТА) при установке систем транспедикулярной стабилизации в поясничном отделе позвоночника – по динамике регресса болевого синдрома (применяли визуальную аналоговую шкалу) и состоянию послеоперационной раны.

Интенсивность боли в группе пациентов, которым вводилась ОТА (n = 20), в первые же послеоперационные сутки была значительно ниже ($1,6 \pm 0,7$ бала) по сравнению с контролем (n = 30) ($3,8 \pm 0,9$ баллов), и перед выпиской составила, соответственно $0,3 \pm 0,3$ и $2,0 \pm 0,4$ баллов.

У всех пациентов после введения ОТА визуально отмечена значительно меньшая выраженность отека и гиперемии краев раны.

Осложнений, побочных реакций, системного воздействия биопрепарата не наблюдали.

Таким образом, местное введение ОТА во время проведения открытых хирургических вмешательств на позвоночнике является безопасной и эффективной процедурой, которая позволяет улучшить течение раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, транспедикулярная стабилизация, обогащенная тромбоцитами аутоплазма.

Автор, відповідальний за листування: elena.krasylenko@gmail.com

Introduction

The search for safe substances and methods to stimulate organism's regenerative potential more than three decades ago led to active research, and subsequently – to clinical application, of an endogenous substance such as centrifuged plasma with a given supraphysiological number of platelets – platelet rich plasma (PRP) [1].

Up to now, several hundreds of biologically active substances contained in platelets are known, including dozens of growth factors, particularly those that accelerate healing of damaged soft and bone tissues [2; 3].

With regard to soft tissues, researchers most often consider platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF, PDEGF), platelet angiogenic factor (PDAF), fibroblast growth factor (FGF), hepatocyte growth factor (HGF), insulin-like growth factor (IGF-I) [3; 4].

Changes in bone and cartilage tissues under the influence of PRP [5; 6] are also commonly associated with the factors such as TGF- β , IGF, FGFb, PDGF [7; 8; 9; 10]. In this case, the role of ADP (adenosine di-phosphate) and ATP (adenosine tri-phosphate), and fibronectin has been established in remodeling and regeneration of bone tissue; and the role of angiopoietin-2, vascular endothelial growth factors, thrombospondin-1 was shown in the processes of bone tissue vascularization [11].

Currently some mechanisms have been found for stimulation of differentiation, migration and proliferation of chondrocytes and osteoblasts, as well as inhibition of osteoclast formation, performed by these biologically active substances [3; 12-23]. It was also established that PRP induces proliferation of cartilage intercellular matrix [24; 25]. The influence of platelet concentration in PRP on chondrogenesis and osteogenesis has been observed. Thus, the degree of bone regeneration at low concentrations was minimal, and with excessively high concentrations there was inhibition of bone tissue regeneration [11]. Also the data were obtained demonstrating the dose-dependent action of PRP anabolic effect on the nucleus pulposus cells of animal intervertebral disc in culture: increased viability [26], increased proliferation of chondrocytes [17; 18], prevention of reduction of chondrogenic genes expression [26].

The experiment shows that PRP is able to modulate the natural healing processes of soft tissues

[3], which is a key point in elimination of the consequences of any surgical trauma. It was established that PRP influences the processes of angiogenesis, stimulation of proliferation of vascular endothelial cells, keratinocytes, fibroblasts, and at later stages of healing – regulation of the balance between fibrosis and regeneration of myocytes, etc. [3; 4]. It is also important that, in addition to regenerative properties, PRP has anti-inflammatory and analgesic effect [27-29], as well as antibacterial effect with regard to some microorganisms [30].

The idea of using PRP as an autologous component for fast healing of postoperative wounds was first introduced during the heart surgery in 1987 by Ferrari M. [31], which initiated the clinical application of PRP. In 1998, Marx R.E. et al were the first to report on their experience of using PRP to improve bone regeneration in the reparative surgery of the jaw [32].

Over a long period of clinical use, the possibilities of PRP have been widely studied in relation to fractures of long bones, ligamentous apparatus damage, tendinopathies, degenerative and non-specific inflammatory diseases of the joints, fistulas and bedsores that do not heal for a long time, pathologies of intervertebral discs, stabilizing operations of the spine [33-42].

However, even in those medical fields where considerable experience has been gained: orthopedics and traumatology, sports medicine, combustiology, maxillofacial surgery, plastic surgery [33-42], today there are many unclear questions and there are no definite clinical protocols regarding the application of PRP.

A large number of publications on PRP use in spinal neurosurgery and spine surgery suggests positive experience based on preclinical studies *in vitro* and *in vivo* [43-47]. In this context, it is important to study the mechanisms of PRP effect not only on the processes involving degeneration or injury of the spine bone and cartilage structures, but also on the integration of allo- and autologous systems of spine stabilization.

In experimental works, where spondylosynthesis was studied in a variety of animal models [48-52], different strategies for obtaining and application of PRP were used. But, despite the non-unified experimental protocols, the results of most studies indicate the effectiveness of this biotechnology. The conclusions of these publications are based on histological and radiological methods for assessing the quality of spondylosynthesis, the density of the bone

mass surrounding the implant, and its biomechanical properties.

Elder B.D. et al. (2015) was the first to systematize the results of 15 clinical trials on PRP use in the anterior cervical discectomy with spondylosyn- desis, posterior cervical stabilization, thoracolum- bar stabilization, posterior-lateral lumbar stabiliza- tion (with or without instrumentation), in which the quality of the intervertebral fusion was evaluated according to static and functional radiography and CT [11]. The authors emphasize the possibility of dependence between the results of studies and con- centrations of platelets and biologically active sub- stances contained therein, which has been proved experimentally. Although the review outlines sev- eral studies that indicate no or negative impact of PRP on the rate and quality of spondylosyn- desis [53; 54], the majority of the publications mentioned above indicate that given autologous and allogenic grafts in the cervical and lumbar spine, PRP accel- erates fusion without significantly affecting its long-term overall level (after 3-12 months) [43-46].

Therefore, a number of experimental and clini- cal studies indicate the reasonability of PRP use in patients with traumatic and degenerative diseases of the spine, for whom one of the most invasive types of spinal surgical interventions is indicated, i. e. stabilizing system installation.

PURPOSE. Improvement of surgical treatment outcomes by means of improving postoperative wound healing and reducing pain severity after the installation of transpedicular fixation systems in the lumbar spine using a biotechnological method which has a multimodal effect on regeneration pro- cesses and is simple and cost-effective.

MATERIALS AND METHODS. The results of transpedicular fixation (TPF) in early post- surgical period were assessed in 50 patients aged 33 to 65 years. The patients with spondylolisthesis and instability of spinal motion segment in the lumbar spine were subject to surgical treatment. Indications for surgical treatment were determined taking into account the correlation between clinical and neuro- logical data and MRI data and functional spondy- lography of the lumbosacral spine.

All patients were divided into 2 homogeneous groups by somatic status and age. The patients in the treatment group ($n = 20$, mean age 47.8 ± 6.6) had PRP during TPF; the control group patients ($n = 30$, mean age 46.9 ± 5.6) received no PRP. Contraindications to PRP included diabetes mellitus, blood-clotting disorder, hepatitis.

The operation was performed with a patient in ventricumbent position using endotracheal anesthe- sia. To install TPF system 2 paravertebral ap- proaches were used in the projection of the pedicle of vertebral arches. After aponeurosis dissection and muscle separation under the control of electron- optical image intensifier, screws were implanted into the vertebral bodies with subsequent fixation with rods. Further, the tissues were closed layer by layer. After the operation the treatment group pa- tients received 1.5 mL PRP into the surgical wound soft tissues damaged during the surgery using a syringe for injection with a needle.

To prepare PRP, patients' venous blood was taken immediately before surgery. PRP was ob- tained immediately after blood collection by differ- ential centrifugation in PRP tubes (CRSI, China) for 10 minutes at 850 g under sterile conditions [2]. Platelet count in obtained PRP samples amounted 1 million (920-1050 thousand) cells per μl . Counting and viability assessment for the platelets obtained were carried out in Gorjaev's count chamber after preliminary staining with a 0.2% solution of trypan blue using a light microscope.

After the surgery, the regimen of medication in both groups traditionally included antibacterial and non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticoster- oids.

A comprehensive clinical, laboratory, and in- strumental (spondylographic) examination was per- formed in all patients prior to the operation and at the time of discharge (3-4 days later) to evaluate the safety of PRP use.

RESULTS AND DISCUSSION. The efficacy of PRP was evaluated in the early postoperative period by subjective (pain severity by visual ana- logue scale) and objective (postoperative wound condition) indices (Table 1).

Table 1 – Over-time severity of pain syndrome after transpedicular fixation in the lumbar spine (VAS score)

Groups of patients	Observation period		
	preoper- ative	early postoperative	
		1st postoperative day	3rd postoperative day
Treatment group	8.3 ± 0.9	1.6 ± 0.7	0.3 ± 0.3
Control group	$7,9 \pm 1.1$	3.8 ± 0.9	2.0 ± 0.4

The severity of pain in PRP group of patients was significantly lower on the first postoperative day (1.6 ± 0.7 points) compared to the control group (3.8 ± 0.9 points), and before the discharge it was 0.3 ± 0.3 and 2.0 ± 0.4 points, respectively. At the same time, 85.0 % of patients in the treatment group refused additional administration of analgesics in the first day, while in the control group this portion was 6.7 %.

Conclusions

Thus, local administration of PRP during transpedicular stabilization system installation in the lumbar spine is a technically simple and safe procedure, not accompanied by adverse reactions and causing no systemic effects on the organism.

The patients, who had PRP in the postoperative

The next day after the operation and later, the patients who had received PRP presented with much better visual state of the wound due to the lack of edema and hyperemia in the area of postoperative wound.

During the entire stay of patients at the inpatient department, there were no signs of negative effect of PRP on laboratory parameters and general condition.

period, during the entire stay at the inpatient department presented with a significant decrease in pain syndrome severity, as compared to the control group, and significant improvement of early regeneration.

References (список літератури)

1. Marx RE. [Platelet-Rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP]. *Implant Dent.* 2001; 10: 255-258.
2. Piccin A, Di Pierro AM, Canzian L, [et al.]. [Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential]. *Blood Transfus.* 2017;15(4):333-340.
3. Middleton KK, Barro V, Muller B, [et al.]. [Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries]. *Iowa Orthop J.* 2012; 32:150-163.
4. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. [Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery]. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118(6):147e–159e.
5. Akeda K, An HS, Pichika R, [et al.]. [Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and annulus fibrosus cells cultured in alginate beads]. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31(9):959-966.
6. Kim E. S., Kim J. J., Park E. J. [Angiogenic factor-enriched platelet-rich plasma enhances in vivo bone formation around alloplastic graft material]. *J Adv Prosthodont.* 2010; 2(1):7-13.
7. Gaissmaier C, Koh JL, Weise K. [Growth and differentiation factors for cartilage healing and repair]. *Injury.* 2008; 39(1):S88-96.
8. Dolder J, Mooren R, Vloon A, [et al.]. [Platelet-rich plasma: quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells]. *Tissue Engineering.* 2006; 12(11):3067–3073.
9. Brandl A, Angele P, Roll C, [et al.]. [Influence of the growth factors PDGF-BB, TGF- β 1 and bFGF on the replicative aging of human articular chondrocytes during in vitro expansion]. *Journal of Orthopaedic Research.* 2010; 28(3):354–360.
10. Fortier L, Mohammed H, Lust G, Nix A. [Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage]. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2002; 84(2):276–288.
11. Elder BD, Holmes C, Goodwin CR, [et al.]. [A systematic assessment of the use of platelet-rich plasma in spinal fusion]. *Ann Biomed Eng.* 2015; 43(5):1057-1070.
12. Louis M, Magalon J, Jouve E, [et al.]. [Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation]. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2018; 34(5):1530–1540.
13. Macaulay I. [Platelet genomics and proteomics in human health and disease].

- Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115(12):3370–3377.
14. McRedmond J, Park S, Reilly D, [et al.]. [Integration of proteomics and genomics in platelets]. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2003; 3(2):133–144.
 15. Watson S, Bahou W, Fitzgerald D, [et al.]. [Mapping the platelet proteome: a report of the ISTH Platelet Physiology Subcommittee]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3(9):2098–2101.
 16. Akeda K, An H, Okuma M, [et al.]. [Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis]. *Osteoarthr Cartil*. 2006; 14(12):1272–1280.
 17. Spreafico A, Chellini F, Frediani B, [et al.]. [Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes]. *J Cell Biochem*. 2009; 108(5):1153–1165.
 18. Kaps C, Loch A, Haisch A, [et al.]. [Human platelet supernatant promotes proliferation but not differentiation of articular chondrocytes]. *Med Biol Eng Comput*. 2002; 40(4):485–490.
 19. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, [et al.]. [Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures]. *Biomaterials*. 2005; 26(14):1953–1960.
 20. Drengk A, Zapf A, Sturmer EK, [et al.]. [Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells]. *Cells Tissues Organs*. 2009; 189(5):317–326.
 21. Kazemi D, Fakhrijou A. [Leukocyte and platelet rich plasma (L-PRP) versus leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) for articular cartilage repair of the knee: a comparative evaluation in an animal model]. *Iran Red Crescent Med J*. 2015; 17(10):e19594.
 22. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, [et al.]. [Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review]. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(11):1627–1637.
 23. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. [Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity]. *J. Orthop. Res*. 1995; 13:655–663.
 24. Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, [et al.]. [Does the use of platelet-rich plasma at the time of surgery improve clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair when compared with control cohorts? A systematic review of meta-analyses]. *Arthroscopy*. 2016; 32(5):906–918.
 25. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, [et al.]. [Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures]. *Biomaterials*. 2005; 26(14):1953–1960.
 26. Pedachenko EG, Vasylieva IG, Khyzhnyak MV, [et al.]. [The concentration-dependent impact of platelet-rich plasma on chondrogenic markers gene expression in cells of nucleus pulposus at *in vitro* injury modelling]. *Vpliv zbagachenoyi trombotsitami plazmi riznoyi kontsentratsiyi na ekspresiyu geniv hondrogennih markeriv v klitinah pulpoznoho yadra v umovah modelyuvannya travmi in vitro*. [Materials of scientific and practical conference with international participation “Innovative trends in genetics and regenerative medicine”]. Kyiv, 2017. [In Ukrainian]
 27. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, [et al.]. [Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF]. *J Cell Physiol*. 2010; 225:757–766.
 28. Mazzocca AD, McCarthy MB, Intravia J, [et al.]. [An *in vitro* evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone]. *Arthroscopy* 2013; 29:675–683.
 29. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, [et al.]. [Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes]. *Am J Sports Med*. 2011; 39:2362–2370.
 30. Drago L, Bortolin M, Vassena C, [et al.]. [Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms

- isolated from oral cavity]. *BMC Microbiol* 2013; 13:47.
31. Khimion LV, Smolina LO. *NovimI metodi likuvannya osteoartrozu kolinnih suglobiv* [Novel methods of knee joints osteoarthritis treatment]. *Rational pharmacotherapy*. 2016; 4(41):5-10.
 32. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, [et al.]. [Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts]. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998; 85:638-646.
 33. Korytkin AA, Zykina AA, Zakharova DV, Novikova Ya S. *Primenenie obogaschennoy trombocitami plazmy pri zameshenii ochaga avaskulyarnogo nekroza golovki bedrennoy kosti allotransplantatami* [A use of platelet-rich plasma in the replacement of the focal point of femoral head avascular necrosis by allotransplantants]. *Traumatology and Orthopedics*. 2018; 24(1):115-122.
 34. Andia I, Sánchez M, Maffulli N. [Joint pathology and platelet-rich plasma therapies]. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(1):7–22.
 35. Hussain N, Johal H, Bhandari M. [An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics – a review of the literature]. *SICOT J.* 2017; 3(57):1-7.
 36. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. [Sports medicine applications of platelet rich plasma]. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7):1185–1195.
 37. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, [et al.]. [Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence]. *Arthroscopy.* 2013; 29(8):1399-1409.
 38. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. [Platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports medicine]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016; 45(5):290-326.
 39. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. [Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Arthroscopy.* 2017; 33(3):659-670.
 40. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, [et al.]. [Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review]. *Arthroscopy.* 2017; 33:861-872.
 41. Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M. [Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and achilles tendinopathy – a systematic review]. *Musculoskelet Surg.* 2015; 99(1):1-9.
 42. Smith RG, Gassmann CJ, Campbell MS. [Platelet-rich plasma: properties and clinical applications]. *The Journal of Lancaster General Hospital.* 2007; 2(2):73-78.
 43. Feiz-Erfan I, Harrigan M, Sonntag VK, Harrington TR. [Effect of autologous platelet gel on early and late graft fusion in anterior cervical spine surgery]. *J. Neurosurg. Spine.* 2007; 7:496-502.
 44. Hartmann EK, Heintel T, Morrison RH, Weckbach A. [Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: a qualitative and quantitative analysis using computer tomography]. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2010; 130:909-914.
 45. Landi A, Tarantino R, Marotta N, [et al.]. [The use of platelet gel in postero-lateral fusion: preliminary results in a series of 14 cases]. *Eur. Spine J.* 2011; 20(1):S61-S67.
 46. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. [Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion?]. *Eur. Spine J.* 2003; 12:400-407.
 47. Lind M. [Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation]. *ACTA Orthop Scand* 1998; 283:2-37.
 48. Kamoda H, Ohtori S, Ishikawa T, [et al.]. [The effect of platelet-rich plasma on posterolateral lumbar fusion in a rat model]. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95:1109-1116.
 49. Okamoto S, Ikeda T, Sawamura K, [et al.]. [Positive effect on bone fusion by the combination of platelet-rich plasma and a gelatin beta-tricalcium phosphate sponge: a study using a posterolateral fusion model of lumbar vertebrae in rats]. *Tissue Eng.* 2012; Part A 18:157–166.
 50. Rao RD, Gourab DK, Bagaria VB, [et al.]. [The effect of platelet-rich plasma and bone marrow on murine posterolateral lumbar spine arthrodesis with bone morphogenetic protein]. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91:1199-1206.

51. Sethi PM, Miranda JJ, Kadiyala S, [et al.]. [Evaluation of autologous platelet concentrate for intertransverse process lumbar fusion]. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)*. 2008; 37:E84-E90.
52. Walsh WR, Loeffler A, Nicklin S, [et al.]. [Spinal fusion using an autologous growth factor gel and a porous resorbable ceramic]. *Eur. Spine J*. 2004; 13:359-366.
53. Acebal-Cortina G, Suarez-Suarez MA, Garcia-Menendez C, [et al.]. [Evaluation

of autologous platelet concentrate for intertransverse lumbar fusion]. *Eur. Spine J*. 2011; 20(3):361-366.

54. Castro FP. [Role of activated growth factors in lumbar spinal fusions]. *J. Spinal Disord. Tech*. 2004; 17:380–384.

(received 01.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 01.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

**Ye. I. Slynko,
T. A. Malysheva,
O. O. Potapov,
Yu. V. Derkach,**

*Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody st., Kyiv, Ukraine, 04050;
Medical Institute Sumy State University, Sumy, Ukraine*

PECULIARITIES OF TREATMENT OF CERVICAL SPINAL NERVE TUMORS WITH PARAVERTEBRAL EXTENSION

Introduction. To evaluate the results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors (MNST) with specification of the peculiarities of their structure and extension pattern, and to determine prognostically unfavorable morphological features in malignant tumors of peripheral nerves.

Materials and methods. The study is based on a retrospective analysis of the medical records of 48 patients. The indication for the operation was worsening neurological symptoms as a result of the tumor process in the cervical spine, verified by methods of neuroimaging (spondylography, CT, SCT, MRI).

Results. The expected response to surgical treatment in patients with MPNST depends on many factors: localization, directions of neoplasm extension, radical nature of the treatment and the histological variant of the tumor. In most cases, MNST is diagnosed in patients aged 27 to 56 years. The time from the onset of neurological symptoms to diagnosis varies from several weeks to one year.

Conclusions. Determining the tactics of surgery and the choice of surgical access is an important component for achieving long remission. The choice of an adequate approach makes it possible to totally remove the tumor, reduces the time of intervention, blood loss, injuries to the nervous structures during removal of the tumor.

Keywords: malignant tumors of the spinal nerves; peculiarities of surgical treatment; cervical spine.

Corresponding author: 290986@ukr.net

Резюме

**Є. І. Слинько,
Т. А. Малишева,
О. О. Потапов,
Ю. В. Деркач,**

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050;
Медичний інститут Сумського державного університету, Суми, Україна*

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СПИННОМОЗКОВИХ НЕРВІВ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА З ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИМ ПОШИРЕННЯМ

Мета: оцінити результати хірургічного лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами оболонки периферичних нервових стовбурів (ЗОПНС) з уточненням особливостей їх структури та характеру поширення, визначення прогностично несприятливих морфологічних ознак у злоякісних пухлинах периферичних нервових стовбурів.

Матеріали та методи. Дослідження базується на ретроспективному аналізі історій хвороб 48 пацієнтів. Показаннями до операції була наявність прогресуючої неврологічної симптоматики, в результаті пухлинного процесу на рівні шийного відділу хребта, верифікованого методами нейровізуалізації (спондилографія, КТ, СКТ, МРТ).

Результати. Прогноз хірургічного лікування у хворих із ЗОПНС залежить від багатьох факторів: гістологічного варіанту пухлини,

особливостей локалізації та напрямків поширення новоутворення і радикальності проведеного лікування. ЗОПНС в більшості випадків діагностовано у пацієнтів у віці від 27 до 56 років. Час від появи неврологічної симптоматики до встановлення діагнозу варіює від декількох тижнів до одного року.

Висновки. Визначення тактики операції і вибору хірургічного доступу є важливою складовою для досягнення тривалої ремісії. Вибір адекватного підходу дозволяє тотально видалити пухлину, зменшує час втручання, крововтрату, травматизацію нервових структур при видаленні новоутворення.

Ключові слова: злоякісні пухлини спинномозгових нервів, особливості хірургічного лікування, шийний відділ хребта.

Резюме

**Е. І. Слинко,
Т. А. Малышева,
А. А. Потапов,
Ю. В. Деркач,**

*Институт нейрохирургии
им. акад. А. П. Ромоданова
НАМН Украины, ул. Платона
Майбороды, 32, г. Киев, Украина,
04050;*

*Медицинский институт Сумского
государственного университета,
Сумы, Украина*

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СПИННОМОЗГОВЫХ НЕРВОВ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ

Цель: оценить результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями оболочек периферических нервных стволов (ЗОПНС) с уточнением особенностей их структуры и характера распространения, определение прогностически неблагоприятных морфологических признаков в злокачественных опухолях периферических нервных стволов.

Материалы и методы. Исследование базируется на ретроспективном анализе историй болезней 48 пациентов. Показаниями к операции было наличие прогрессирующей неврологической симптоматики, в результате опухолевого процесса на уровне шейного отдела позвоночника, верифицированного методами нейровизуализации (спондилография, КТ, СКТ, МРТ).

Результаты. Прогноз хирургического лечения у больных с ЗОПНС зависит от многих факторов: гистологического варианта опухоли, особенностей локализации и направлений распространения новообразования и радикальности проведенного лечения. ЗОПНС в большинстве случаев диагностирован у пациентов в возрасте от 27 до 56 лет. Время от появления неврологической симптоматики до установления диагноза варьирует от нескольких недель до одного года.

Выводы. Определение тактики операции и выбора хирургического доступа является важной составляющей для достижения длительной ремиссии. Выбор адекватного подхода позволяет тотально удалить опухоль, уменьшает время вмешательства, кровопотерю, травматизацию нервных структур при удалении новообразования.

Ключевые слова: злокачественные опухоли спинномозговых нервов, особенности хирургического лечения, шейный отдел позвоночника.

Автор, відповідальний за листування: 290986@ukr.net

Вступ

When studying the peculiarities of the structure of spinal nerve malignant tumors, peculiar features indicating their low degree of differentiation (ma-

lignancy) were found; that is why the 1999 edition of nervous system tumor classification they were singled out as a distinct disease – malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) [1]. According to

the latest edition of WHO nervous system tumor classification (developed by the International Agency for Research on Cancer, IARC), Leon, 2016 [2], the spinal nerve tumors are divided into: schwannomas, neurofibromas, perineuromas, malignant peripheral nerve sheath tumors (of various variants and degrees of malignancy) [2]. Given the heterogeneity of their morphological structure, differential diagnosis of these tumors is complicated (in terms of their variant and grade objectification), as well as prognosis of further course and possibility of relapses of MPNST, which necessitates the need for clinico-morphological comparisons and improvement of certain structural criteria for optimization of treatment.

A special topographic variation of spinal nerve tumors is presented by hourglass tumors, also referred to as dumb-bell tumor or sand-glass tumor. This term is used to denote a group of tumors, which are conventionally divided into two parts: intracanal and paravertebral, connected by an isthmus [3].

One of the most difficult tasks for neurosurgeons is treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors. The treatment of patients with tumors of this histological type is characterized by a high level of postoperative disability, a significant number of postoperative complications, relapses and unfavorable course of the disease, which are expressed via severe and in most cases irreversible neurological disorders [4]; due to this, a detailed analysis of the tumors is required.

The purpose: to evaluate the outcomes of surgical treatment of the patients with MPNST and clarify the peculiarities of tumor structure and extension; to determine prognostically unfavorable morphological features in malignant tumors of peripheral nerves.

Materials and methods.

The study is based on a retrospective analysis of the treatment outcomes according to the case histories of 48 patients (1998 to 2016) operated on spinal nerve tumors with hourglass-type intravertebral extension at the department of spinal neurosurgery, Institute of Neurosurgery named after Academician A. P. Romodanov.

The indication for the operation was worsening neurological symptoms as a result of the tumor process in the cervical spine, verified by methods of neuroimaging (spondylography, CT, SCT, MRI). The data were used from handwritten and computerized electronic patient records covering a wide range of clinical and instrumental diagnostic meth-

ods with description of surgical treatment options and pathological findings with profound retrospective evaluation. Among the patients studied, 18 (27.1 %) were men and 30 (72.9 %) were women. Patients' age ranged 15 to 70. The mean age equaled 41 ± 4.4 . Prospective follow-up terms ranged 1 to 40 years.

Of 48 patients with cervical spinal nerve tumors, schwannomas (neurinomas) were diagnosed in 26 (54.2 %), neurofibromas – in 9 (18.8 %), malignant peripheral nerve sheath tumors – in 13 (27 %).

For all patients, a standard clinical examination was performed, which included an examination of neuropathologist and neurosurgeon. Primary diagnostic measures included spondylography, CT, MRI, and a number of angiographic studies. X-rays were performed in standard (anteroposterior and lateral) view. The examination was performed in all patients. CT (SCT) examination, bi-plane CT was performed in case of spine deformation at the tumor location level. In this case, the study allowed visualizing the extent to which the paravertebral nodes of the tumor cause damage to the back support complex, in particular – the deformation with the excavation of the vertebral bodies and the destruction of the arches of vertebra and intervertebral joints were determined. MRI was performed in all patients (in 100% of cases) in sagittal, axial, and frontal planes in standard T1 and T2-weighted regimes using contrast agents.

As an additional diagnostic method angiographic examination was used. Vertebral and carotid angiography was performed, which allowed to spot dystopia and permeability of vertebral and carotid arteries in all segments. In some cases, we managed to identify the features of the tumor angioarchitecture, to find prognostically significant sources of blood supply or to confirm the absence of such in the pathological process.

The evaluation of neurological disorders before and after surgical intervention was performed using Frankel scale.

All cases were diagnosed with morphological methods. For light microscopy, after the tumor removal the tissue was immediately fixed in a 10% neutral formalin solution for no more than 24 hours and embedded in paraffin using a standard procedure. Histological sections of 5-10 μm were made on NM 430 sledge microtome (CarlZeiss Jena GmbH, Germany) and stained with observational and special techniques. The study of microslides was performed using Leica binocular microscope

(Germany) with x10 eyepiece and x10-80 lens. Histology, architecture, pattern and intensity of cell staining (nucleus, cytoplasm, membrane) were evaluated. Microphotorecording was carried out using Leica DM1000 digital camera.

Results and discussion

The expected response to surgical treatment in patients with MPNST depends on many factors: localization, directions of neoplasm extension, radi-

cal nature of the treatment and the histological variant of the tumor.

We paid special attention to the tumors of the spinal nerves showing signs of aggressive and invasive extension, which after the operation were verified as malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST).

The neurological status according to Frankel classification is presented in Table 1 before surgery and in Table 2 – after surgery.

Table 1 – Preoperative neurological status

Neurological deficit by Frankel classification in patients with tumors	A	B	C	D	E
Number of observations	2	5	25	16	5

The average size of the cervical spinal canal in the anterior-posterior direction in our observations varied as follows: at C1 level: 23 mm, C2 level: 20 mm, C3-C6 level: 17 mm, C7 level: 15 mm.

Localization data from all observations are provided in Table 3. In dependence to the direction of

extension, the predominance of extravertebral or intracanal component, the topical ratio, and the degree of tumor involvement into the great vessels of the neck, we used different approaches that are presented in Table 3.

Table 2 – Postoperative neurological status

Neurological deficit by Frankel classification in patients with tumors	A	B	C	D	E
Number of observations	2	3	14	12	21

Taking into account the unique experience of the clinic, we consider necessary to emphasize the prognostic significance of a detailed pre-operative assessment of tumor-to-vertebral artery ratio. Spinal nerve tumors are formed and grow at different speed as was demonstrated by dynamic neuroimaging studies. MPNST grow rapidly, while benign tumors may develop slowly, sometimes existing for a long time before revealing some objective clinical signs. According to our data, the average growth rate = progression of neurinomas reached 2.4 mm per 1 year (range 1.8–3 mm) and was relatively stable. The growth rates of the neurofibromas ranged 1.8 mm to 37 mm per 1 year, making an average of 16 mm per year, and were unstable. During observation, the growth rates were variable (certain periodicity of active progression). The growth rate of MPNST was significantly faster and unstable; however, it was difficult to systematize.

MPNST with mesenchymal differentiation were diagnosed in 8 cases, with neuronal differentiation – in 3 cases, with epithelioid differentiation – in 2 cases. Evaluating the cases of prolonged tumors

growth, signs of pathomorphosis were detected by complex clinical and morphological comparisons in 3 observations (at the time of addressing SE Institute of Neurosurgery, more than 3 operations were performed).

The majority of cases of MPNST have been diagnosed in patients aged 27 to 56 years. The time from the onset of neurological symptoms to the diagnosis ranges from several weeks to one year. The main complaint is an expressed pain syndrome in the dermatome along the root. Later segmental abnormality adds to the conduction abnormalities. Along with the tumor growth to a large or gigantic size, complete conduction impairment develops and, when the tumor is located in the upper cervical spine, respiratory disturbance appears.

When comparing between the groups of benign tumors of peripheral nerves and MPNST, the latter do not reach significant size; in our opinion, this is due to the growth rate and invasive extension of the tumor and worse compensatory ability of the spinal cord against its fast compression and destructive changes.

Table 3 – Distribution of observations of cervical spinal nerve tumors by topographic characteristics

Tumor topographic variations	Optimal approach used for the indicated tumor localization	Lesion grade (number of observations)	Histologic variation of the tumor (number of observations)
Tumors originating from the ventral root (n = 1)	anteriolateral approach	C4 – C5 -1	neurinoma-1
Tumors originating from the dorsal root (n=2)	posterior approach, lateral approach	C1 – C2 -1 C3 – C4 -1	neurofibroma-1 neurinoma-1
Tumors originating from the ganglionic area of a peripheral nerve (n = 5)	posterior approach, posterolateral approach, far lateral approach	C2 – C3 -2 C4 – C5 -2 C5 – C6 -1	neurinoma-4 MPNST-1
Tumors originating from the post-ganglionic area of a peripheral nerve (n = 3)	posterolateral approach, far lateral approach	C1 – C2 -1 C5 – C6 -2	neurinoma-2 MPNST-1
Tumors originating from the ventral root of a peripheral nerve division (n = 3)	anteriolateral approach	C4 – C5 -1 C5 – C6 -2	neurofibroma-1 neurinoma-2
Tumors originating from the dorsal root of a peripheral nerve division (n = 4)	posterior approach, posterolateral approach, lateral approach	C3 – C4 -2 C7 – Th1 -2	neurinoma-2 MPNST-2
Tumors originating from the anterior root with paravertebral extension (n = 3)	anteriolateral approach	C3 – C4 -2 C4 – C5 -1	neurofibroma-1 neurinoma-1 MPNST-1
tumors of spinal nerves originating from the dorsal root with paravertebral extension (n = 3)	posterior approach, lateral approach	C6 – C7 -2 C7 – Th1 -1	neurofibroma-1 neurinoma-1 MPNST-1
Tumors originating from the ganglionic area of a peripheral nerve with predominant paravertebral extension (n = 8)	extreme lateral approach lateral approach, anteriolateral approach	C1 – C2-2 C2 – C3-1 C4 – C5-2 C5 – C6-1 C6 – Th1-2	neurofibroma-1 neurinoma-4 MPNST-3
Tumors originating from the ganglionic area of a peripheral nerve with predominant intracanal extension (n = 2)	lateral approach, anteriolateral approach	C4 – C5 -1 C5 – C6 -1	neurofibroma-1 neurinoma-1
Tumors originating from the ganglionic area of a peripheral nerve with concurrent paravertebral and intracanal extension (n = 2)	lateral approach, anteriolateral approach	C3 – C4 -1 C4 – C5 -1	neurinoma-1 MPNST-1
Tumors originating from the post-ganglionic area of a nerve with predominant paravertebral extension (n = 5)	lateral approach, anteriolateral approach	C3 – C4 -1 C4 – C5 -1 C5 – C6 -1 C6 – C7 -2	neurofibroma-1 neurinoma-3 MPNST-1
Tumors originating from the post-ganglionic area of a peripheral nerve with paravertebral and intracanal growth (n = 4)	lateral approach, anteriolateral approach	C2-C3 -2 C3-C4 -1 C5 – C6 -1	neurofibroma-1 neurinoma-2 MPNST-1
Tumors originating from a peripheral nerve with paravertebral and intracanal growth (n = 3)	lateral approach, anteriolateral approach	C3- C4 -1 C5 – C6 -1 C6 – Th1 -1	neurofibroma-1 neurinoma-1 MPNST-1

During the operation, we have identified visual criteria that are characteristic for MPNST, namely: characteristic impairment or absence of a fibrous

capsule and signs of local invasive extension into surrounding tissues, excessive bleeding and areas of significant induration of tumor tissues. Taking into

account the prevalence of the soft consistency of these tumors, they pass through the intervertebral foramen and reach significant sizes in extravertebral area, with signs of varying degrees of invasive severity.

Histologically, MPNST is a heterogeneous tumor in different zones and cell ratios, with polymorphic spindle-like cells, dense growth plates, hyperchromic cell nuclei, numerous mitoses, including pathological ones. Sometimes the distorted giant "monster cells" are visualized. Depending on the degree of aplasia, the number and prevalence of hemorrhages and necrosis foci are variable. The index of proliferation (Ki - 67) in MPNST tissue significantly fluctuated and ranged 7 to 44% in different observations, requiring a quantitative evaluation for Grade determination. The severity and density of stroma in different areas is different (numerous foci of myxomatosis and hyalinosis). Specific structural features of this tumor group include the features of the stromal component, which potentially affect the tissue differentiation of neuronal pool of tumor proliferating tissue (peculiarities of micro-environment). MPNST with the mesenchymal differentiation demonstrated the most malignant course. The peculiarities of the stromal-parenchymal relations in the tumor require the evaluation of three different sites of the tumor node and determination of proliferation index and its mean values. MPNST with neuronal differentiation should be differentiated from peripheral ganglioneuromas, neuroblastomas and a group of peripheral primitive neuroectodermal tumors.

Thus, MPNST is a complex pathology that requires clinico-morphological comparisons, a team approach involving oncologists, and further in-depth study.

Regression of neurological deficit correlated with the histological variant of a tumor. MPNST presented with a faster and more expressed neuro-

logical symptoms and signs. The prognosis for further recovery is more favorable for benign forms.

Discussion. All tumors are subject to operative treatment from the surgical point of view. The main purpose of such operations is the total removal of the tumor. Surgical approaches vary significantly, depending on the peculiarities of localization in relation to the diameter of the spinal cord at certain levels of cervical spine [5].

Whereas surgical removal of tumors located on the dorsal or dorsolateral surface of the spinal cord is usually carried out using cervical midline approach and does not cause any special complexity, for the tumors that cause compression of the ventrolateral or ventral surface of the spinal cord surgical intervention becomes considerably more complicated and requires experience and special training.

At the preoperative stage it is necessary to substantiate the choice of surgical approaches, which should provide optimal visual control of tumor removal and the state of nervous structures, providing a personified treatment strategy.

Diagnosis of MPNST requires further consultations with the neuro-oncologist including planning of combined treatment (radiotherapy/chemotherapy). In 70% of cases, this group of tumors shows a rapid prolonged growth. In our paper we noted that the rate of tumor relapses depends on the size of the tumor, the presence and prevalence of tumor invasive growth, the correctness of the ongoing adjuvant therapy. With MPNST having significant size at the initial admission, re-operation was performed on average after six months. Combined treatment along with oncologists led to prolongation of the time from the first operation to re-operation for up to one year. Taking into account the above, further treatment strategy aimed at the local irradiation of the tumor burden after surgery must necessarily be carried out in a short time.

Conclusions

- Determination of the operation tactics and the choice of surgical approach is an important component for achieving long remission. The choice of an adequate approach makes it possible to remove the tumor totally and reduce the time of intervention, blood loss, injuries to the nervous structures during tumor removal.
- Corrected patient pathway and diagnostic measures over time allow to detail localization, prevalence, degree of compression of the spinal

cord before operation and to optimize the stage of planning and extent of surgery.

- A factor that limits the possibility of MPNST eradication is its wide invasion with paravertebral extension and high rates of proliferative activity.
- Quality of life of patients and postoperative complications correlate not only with tumor size and radical nature of intervention, but also with histological variants of tumors.

References (список літератури)

1. Shamaev MI, Malysheva TA. [The modern approaches to classification of the central nervous system tumours.] *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2005;(3):111-122. <http://theunj.org/article/view/129825>.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. PubMed PMID: 27157931.
3. Asano K, Yoshida G, Morita D, Ito T, Shido Y, Kouyama A, Iwase T, Matsuyama Y. Malignant peripheral nerve sheath tumor in the cervical spine with multiple nevus cell nevi. *J Orthop Sci*. 2016 Mar;21(2):250-4. doi: 10.1016/j.jos.2015.06.015. PubMed PMID: 26740424.
4. Sangala JR, Park P, Blaivas M, Lamarca F. Paraspinal malignant ossifying fibromyxoid tumor with spinal involvement. *J Clin Neurosci*. 2010 Dec;17(12):1592-4. doi: 10.1016/j.jocn.2010.04.022. PubMed PMID: 20801659.
5. Slomiany MG, Dai L, Bomar PA, Knackstedt TJ, Kranc DA, Tolliver L, Maria BL, Toole BP. Abrogating drug resistance in malignant peripheral nerve sheath tumors by disrupting hyaluronan-CD44 interactions with small hyaluronan oligosaccharides. *Cancer Res*. 2009 Jun 15;69(12):4992-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0143. PubMed PMID: 19470767; PubMed Central PMCID: PMC3655760.

(received 07.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 07.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

M. P. Melnychuk,
State Institution Of Science "Research And Practical Center Of Preventive And Clinical Medicine", State Administrative Department, 5, Verkhnia St., Kyiv, Ukraine, 01014

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PROSTATE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Introduction. Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is routinely used in prostate cancer diagnostics. In order to improve sensitiveness of MRI such additional parameters were developed as T2 weighted images, diffuse weighted images, dynamic contrast enhancement. In last decade a lot of investigations are directed at studying MRI role in prostate intraepithelial neoplasia (PIN) diagnostics. Previous investigations had controversial results due to different approaches and the number of patients.

The article is about prostate intraepithelial neoplasia (PIN) diagnostics through PSA test.

Purpose. To determine role and significance of mpMRI in prostate intraepithelial neoplasia diagnostics.

Materials and methods. The results of examination of 52 patients with PIN were assessed using PIRADS criteria. The total number of samples with PIN amounted 166. According to PIRADS MRI assessment of central and peripheral zones was made separately. The use of T2WI, DWI, DCE in patients with high grade and low grade PIN was studied. PIN was diagnosed through prostate biopsy guided by transrectal ultrasound. MRI was performed before prostate biopsy (MRI cognitive fusion biopsy).

Discussion. There was a difference in values of PIRADS characteristics between PIN and benign prostatic tissue. The mean of PIRADS gradation in samples with PIN was 2.1. Among them 47 (28.3 %) PIN samples had gradation 3 (the presence of clinically significant cancer is equivocal), in 8 (4.8 %) cases – gradation 4 (clinically significant cancer is likely to be present). Compared with low grade PIN, high grade PIN had 30.4 % larger mean PIRADS value, 2,3. This is an evidence of high diagnostic value of MRI parameters in PIN detection.

MRI parameters in high grade PIN cases differ a lot from those of low grade PIN and normal prostate. It was determined that high grade PIN has similar properties on MRI as prostate cancer.

Further study is required to stratify all PIN patients into groups of high malignization risk in order to perform detailed examination and treatment. MpMRI gives an opportunity to assess the peculiarities of precancerous diseases in order to perform precise biopsy with minimal amount of samples.

Keywords: high grade and low grade prostate intraepithelial neoplasia, multiparametric MRI, prostate cancer.

Corresponding author: maksymmelnichuk1980@gmail.com

Резюме**М. П. Мельничук,**

*Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної ме-
дицини» Державного управління
справами, вул. Верхня 5, м. Київ,
Україна, 01014*

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ ПРОСТАТИЧНІЙ ІНТРА-ЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ

Стаття стосується проблеми діагностики простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). Вивчено особливості використання мультипараметричної МРТ у пацієнтів з ПІН високого та низького ступеня. З метою оцінки властивостей ПІН на МРТ використовувалися критерії PIRADS.

Одержані дані показали, що показники мпМРТ (Т233, ДЗЗ, динамічне контрастування) у хворих з ПІН відрізняються від незмінної тканини простати. У хворих з ПІН середня оцінка за PIRADS складала 2,1. При цьому у 47 (28,3 %) осередках спостерігалася градація 3 (підозра на РПЗ), у 8 (4,8 %) випадків – градація 4 (ймовірна наявність РПЗ). Окрім того, встановлено, що у пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня (ПІНВС) середня оцінка за PIRADS становила 2,3 та була на 30,4 % більшою, ніж при прстатичній інтраепітеліальній неоплазії низького ступеня (ПІННС).

Одержані дані свідчать про високу діагностичну цінність мпМРТ у виявленні ПІН, яка займає проміжне положення між незмінною тканиною простати та РПЗ. Результати оцінки МРТ картини при ПІН за критеріями PIRADS характеризують подібність патогістологічних властивостей та патогенетичних механізмів ПІНВС та РПЗ. Перспективним є відокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленням обстеженням, біопсією простати та розробленням терапевтичних заходів.

Ключові слова: простатична інтраепітеліальна неоплазія високого та низького ступеня, мультипараметрична магнітно-резонансна томографія, рак передміхурової залози.

Резюме**М. П. Мельничук,**

*Государственное научное учре-
ждение «Научно-практический
центр профилактической и кли-
нической медицины» Государ-
ственного управления делами,
ул. Верхняя 5, г. Киев, Украина,
01014*

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Статья посвящена проблеме диагностики предпухоловых заболеваний предстательной железы, а именно, простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучены особенности использования мультипараметрической МРТ у пациентов с ПИН высокой и низкой степени. Для оценки свойств ПИН на МРТ использовались критерии PIRADS.

Полученные данные показали, что показатели мпМРТ (Т2ВИ, ДВИ, динамическое контрастирование) у больных с ПИН отличаются от неизменной ткани простаты. У пациентов с ПИН средняя оценка по PIRADS составляла 2,1. При этом в 47 (28,3 %) очагах наблюдалась градация 3 (подозрение на РПЖ), в 8 (4,8 %) случаев – градация 4 (вероятное наличие РПЖ). Кроме того, установлено, что у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИНВС) средняя оценка по PIRADS составляла 2,3 и была на 30,4 % больше, чем при простатической интраэпителиальной неоплазии низкой степени (ПИННС).

Результаты свидетельствуют о высокой диагностической ценности мпМРТ в выявлении ПИН, которая занимает промежуточное положение между неизменной тканью простаты и РПЖ. Данные оценки МРТ при ПИН по критериям PIRADS характеризуют схожесть патогистологических свойств и патогенетических механизмов ПИНВС и РПЖ. Перспективным является выделение среди больных с ПИН группы повышенного риска развития аденокарциномы с дальнейшим углубленным обследованием, биопсией простаты и разработкой терапевтических методов.

Ключевые слова: простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой и низкой степени, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, рак предстательной железы.

Автор, відповідальний за листування: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Вступ

Простатична інтраепітеліальна неоплазія (ПІН) вважається передраковим станом та представляє собою актуальну медичну та соціальну проблему. Згідно до даних ВООЗ у світі щорічно виявляється близько 1100000 нових випадків раку передміхурової залози (РПЗ) та близько 300000 померлих від цього злоякісного новоутворення (ЗН) [1]. Одним із способів поліпшення ранньої діагностики та результатів лікування РПЗ є своєчасне виявлення ПІН [2, 3]. Такий високоінформативний метод дослідження, як магнітно-резонансна томографія (МРТ) впродовж багатьох років використовується у діагностиці захворювань передміхурової залози (ПЗ), а саме РПЗ. Технічне удосконалення методу МРТ та використання мультипараметричних методів поліпшило чутливість та специфічність методу по відношенню до діагностики РПЗ [4]. Виділяють структурні параметри, що характеризують анатомічні особливості (режим T2), які комбінуються з функціональними параметрами (ДЗЗ – дифузійно-зв'язані зображення, динамічне контрастування) з метою візуалізації біологічних характеристик пухлини [5]. У поєднанні такі методи дозволяють одночасно оцінити різноманітні властивості тканини, забезпечують візуалізацію зональної анатомії передміхурової залози, визначити ступінь васкуляризації новоутворень простати [6, 7]. В той же час, діагностична роль МРТ простати при ПІН, описана та вивчена недостатньо. Враховуючи клінічне значення ПІН, як передракового стану, актуальним є визначення специфічних ознак ПІН на МРТ з метою ранньої діагностики та попередження малігнізації [8]. Систематизація, а також співставлення клінічних та інструментальних даних з

даними патогістологічного заключення є необхідними передумовами для виявлення особливостей візуалізації патологічних станів ПЗ на МРТ.

Мета дослідження

Метою дослідження було вивчення інформативності мультипараметричної МРТ у діагностиці простатичної інтраепітеліальної неоплазії.

Матеріали і методи.

До дослідження увійшли 52 пацієнта віком від 55 до 73 років (середній вік $66 \pm 2,3$ років), у яких діагноз ПІН був встановлений шляхом трансректальної мультифокальної біопсії простати під ТРУЗД наведенням. При цьому було 34 хворих з ПІН у периферичній зоні, 11 пацієнтів з ПІН у центральній зоні та 7 хворих з ПІН як периферичної, так і центральної зони. МРТ та аналіз структури тканини ПЗ проводилися перед біопсією простати. Показом до біопсії була підозра на РПЗ на підставі даних ПСА, пальцевого ректального дослідження, УЗД. Далі за допомогою когнітивного переносу інформації під контролем ТРУЗД виконувалася біопсія передміхурової залози прицільно з ділянок, які були визначені на МРТ. Для систематизації обліку ділянок, з яких бралася біопсія, у відповідності до зональної анатомії ПЗ використовувалася сегментація ПЗ, запропонована в концепції PIRADS (prostate imaging reporting and data system), яка є адаптацією карти Європейської погоджувальної ради EAU 2012 та рекомендацій ESUR 2012 по МРТ ПЗ, в основі якої лежить класичне уявлення про анатомо-гістологічну будову ПЗ.

Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія (мпМРТ) виконувалася за допомогою апарату Hitachi Echelon з потужністю магнітного поля 1,5 Т. Оцінка МРТ зображень про-

водилася згідно міжнародної системи PI-RADS окремо для осередків периферичної та транзиторної (центральної) зони. Для комплексного оцінювання використовувалися такі параметри МРТ, як T2, ДЗЗ (дифузійно-зважені зображення) та динамічне контрастне підсилення (ДКП).

Оцінюючи структуру ПЗ за допомогою МРТ в режимі T2 визначали гетерогенність, наявність осередкових змін з визначенням їх розмірів, кількості, зональної локалізації. Осередки простати, підозрілі на РПЗ характеризувалися зниженою інтенсивністю сигналу на T233 з нерівним контуром, низькою дифузєю молекул води (високий сигнал на ДЗЗ). Під час динамічного контрастування відзначали такі характеристики як швидке накопичення даним осередком контрастного фарм-препарату, а також різке його вимивання та подальше поступове накопичення фарм-препарату оточуючою паренхімою.

Одержані дані оцінювалися за системою PI-RADS, яка визначає ймовірність наявності РПЗ, його агресивність, локалізацію та можливість екстрапростатичного поширення. У результаті аналізу картини МРТ визначали осередкові зміни ПЗ з детальним описом їх характеристик та локалізації, які потребували морфологічної верифікації, а також співставлялися дані визначених МРТ ділянок з даними патогістології, у яких було виявлено ПН.

Оскільки у частини пацієнтів ПН було виявлено у декількох гістологічних стовпчиках, під час аналізу даних враховувалася сумарна кількість стовпчиків, які містили ПН. Так, найчастіше у пацієнтів, у яких використовувалася МРТ, виявлена ПН була локалізована у 1–2 стовпчиках, а саме у 21 (41 %) хворих (з них в 1 стовпчику у 7 хворих, в 2 стовпчиках у 14 осіб). У 20 (38 %) випадку ПН виявлялася у 3–4 біопсійних зразках (з них у 3 стовпчиках у 11 пацієнтів, у 4 стовпчиках – у 9 хворих). У 11 (21 %) осіб ПН було виявлено у 5 та більше стовпчиків ПЗ (з них у 5 стовпчиків – у 6 хворих, у 6 стовпчиків – у 3 пацієнтів, у 7 стовпчиків – у 2 осіб). Сумарна кількість біопсійних стовпчиків ПН у пацієнтів з проведеною з використанням МРТ біопсією становила 166. З них вивчалися 104 осередки МРТ з ПН периферичної зони та 62 осередки МРТ з ПН центральної зони. При цьому осередки ПН було розподілено залежно від ступеня ПН на ПННС та ПНВС. Досліджувалися дані МРТ у 112 відповідних гістоло-

гічних зразках з ПНВС та у 54 осередках з ПННС. Зі 104 випадків ПН периферичної зони було 69 осередків ПНВС та 35 осередків ПННС. З 62 випадків ПН центральної зони зустрічалися 43 осередки ПНВС та 19 осередків ПННС.

Під час оцінки осередків ПН згідно до критеріїв PI-RADS використовувалися градації визначення ризику наявності клінічно значущого РПЗ, при чому 1 градації відповідала «дуже низька ймовірність раку», 2 градації – «низька ймовірність раку», 3 градації – «підозра», 4 градації – «ймовірна наявність», 5 градації – «висока ймовірність».

Результати

Проведено вивчення даних мпМРТ периферичної зони. Під час аналізу результатів МРТ (T233) 69 осередків ПНВС периферичної зони встановлені наступні результати. У 11 (16 %) випадках ПНВС спостерігалася градація 1 (за PIRADS), у 26 (37,7 %) осередках ПНВС периферичної зони відзначалася градація 2, у 27 (39 %) випадках ПНВС була градація 3 та у 5 (7,3 %) осередках ПНВС спостерігалася градація 4. При цьому у випадках ПНВС периферичної зони градація 5 за PIRADS не відзначалася. Середнє значення балів за PIRADS при ПНВС периферичної зони простати становило 2,8.

Під час аналізу результатів МРТ 35 осередків ПННС периферичної зони встановлені наступні результати. У 13 (37,2 %) випадках ПННС спостерігалася градація 1 (за PIRADS), у 16 (45,7 %) осередках ПННС периферичної зони відзначалася градація 2, у 6 (17,1 %) випадках ПННС була градація 3. При цьому у випадках ПННС периферичної зони не відзначалися градації 4 та 5 за PIRADS. Середнє значення балів за PIRADS при ПННС периферичної зони простати становило 1,8.

При порівнянні T233 ПНВС та ПННС встановлено, що середнє значення балів за PIRADS у випадках ПНВС периферичної зони простати становило 2,8 бала та було на 35,7 % більшим, ніж у випадках ПННС ($p < 0,05$). Це пояснюється більшою частотою градації 3 (на 21,9 %, $p < 0,05$) та наявністю у 7,3 % випадків осередків градації 4 при ПНВС. В той же час у випадках ПННС периферичної зони відзначалася більша частота градації 1 (на 21,2 %, $p < 0,05$) та градації 2 (на 8 %, $p < 0,05$) (рис. 1).

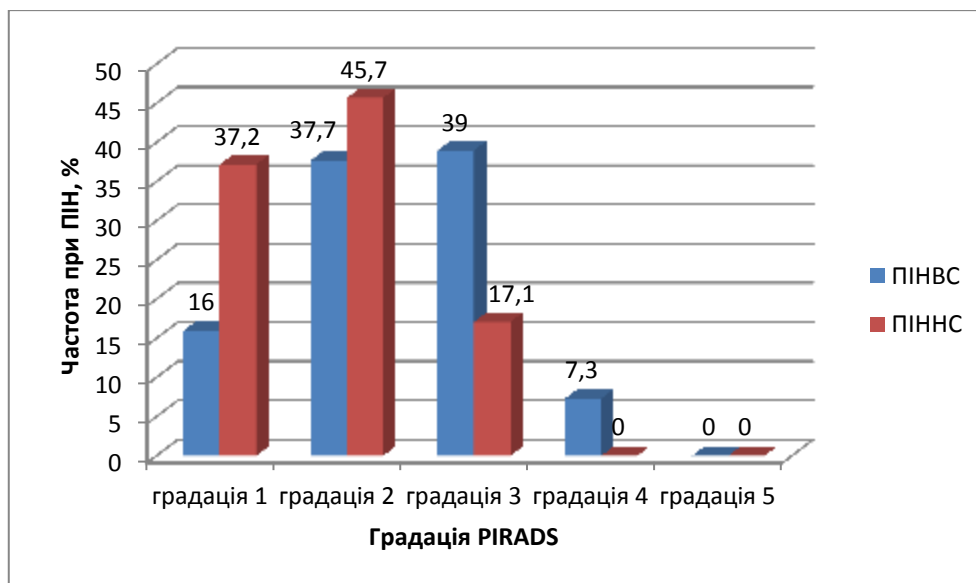


Рисунок 1 – Частота балів на мпМРТ за T233 у пацієнтів з ПІНВС та ПІННС периферичної зони

Під час аналізу результатів МРТ (T233) центральної зони встановлено, що серед 43 осередків ПІНВС у 10 (23,4 %) випадках ПІНВС спостерігалася градація 1 (за PIRADS), у 18 (42 %) осередках ПІНВС центральної зони відзначалася градація 2 та у 15 (34,6 %) випадках ПІНВС була градація 3. Випадків градацій 4 та 5 в осередках ПІНВС центральної зони на МРТ (T233) не виявлено. Середнє значення балів за PIRADS при ПІНВС центральної зони простати становило 2,1.

Під час аналізу результатів МРТ 35 осередків ПІННС центральної зони встановлені наступні результати. У 7 (37 %) випадках ПІННС спостерігалася градація 1 (за PIRADS), у 8 (42 %) осередках ПІННС центральної зони відзначалася градація 2, у 4 (21 %) випадках

ПІННС була градація 3. При цьому у випадках ПІННС центральної зони не відзначалися градації 4 та 5 за PIRADS. Середнє значення балів за PIRADS при ПІННС центральної зони простати становило 1,5.

При порівняльному аналізі картини мпМРТ (T233) центральної зони простати пацієнтів з ПІНВС та ПІННС виявлено, що середнє значення балів за PIRADS при ПІНВС центральної зони простати становило 2,1 бала та було на 28,6 % більшим, ніж у випадках ПІННС ($p < 0,05$). Це пояснюється більшою частотою градації 3 (на 24,6 %, $p < 0,05$) та градації 2 (на 10 %) при ПІННС. В той же час у випадках ПІННС центральної зони відзначалася більша частота градації 1 (на 34,6 %, $p < 0,05$) (рис. 2).

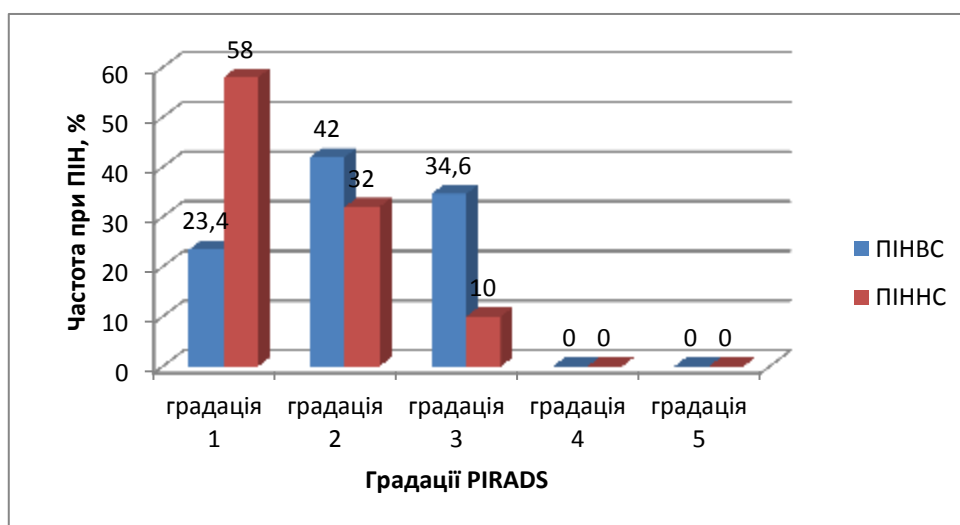


Рисунок 2 – Частота балів на мпМРТ за T233 у пацієнтів з ПІНВС та ПІННС центральної зони

Функціональні параметри осередків ПН досліджувалися за допомогою визначення характеристик ДЗЗ на мпМРТ. Була проаналізована картина мпМРТ, а саме ДЗЗ, 166 осередків ПН. При цьому враховували ступінь ПН, порівнюючи дані ПНВС та ПННС.

Під час аналізу даних на ДЗЗ 112 осередків ПНВС встановлено, що у 34 (30,4 %) осередках ПНВС зустрічалася 1 градація на ДЗЗ (дуже низька ймовірність РПЗ), у 46 (41,1 %) випадках мала місце 2 градація (низька ймовірність РПЗ), у 26 (23,2 %) спостерігалася 3 градація (підозра на РПЗ) та у 6 (5,4 %) осередках ПНВС дані ДЗЗ відповідали 4 градації (ймовірна наявність РПЗ). Градація 5 (висока ймовірність РПЗ) на ДЗЗ у пацієнтів з ПНВС не зустрічалася. Середнє значення за оцінками ДЗЗ склало 2 бали.

Під час аналізу даних на ДЗЗ 54 осередків ПННС встановлено, що у 29 (53,7 %) осередках

ПННС зустрічалася 1 градація на ДЗЗ (дуже низька ймовірність РПЗ), у 19 (35,2 %) випадках мала місце 2 градація (низька ймовірність РПЗ), у 6 (11,1 %) спостерігалася 3 градація (підозра на РПЗ). Градації 4 (ймовірна наявність РПЗ) та 5 (висока ймовірність РПЗ) на ДЗЗ у пацієнтів з ПННС не зустрічалася. Середнє значення за оцінками ДЗЗ склало 1,6 бала.

При цьому порівняльний аналіз результатів ДЗЗ мпМРТ осередків ПНВС та ПННС виявив достовірні відмінності. Середнє значення кількості балів за градаціями PIRADS на ДЗЗ у випадках ПНВС було на 20 % більше, ніж у ПННС ($p < 0,05$). При ПННС частіше спостерігалася градація 1 (на 23,3 %), а при ПНВС частіше зустрічалася градація 3 (на 12,1 %), градація 2 (на 5,9 %) та градація 4 (5,4 %), яка не фіксувалася при ПННС (рис. 3).

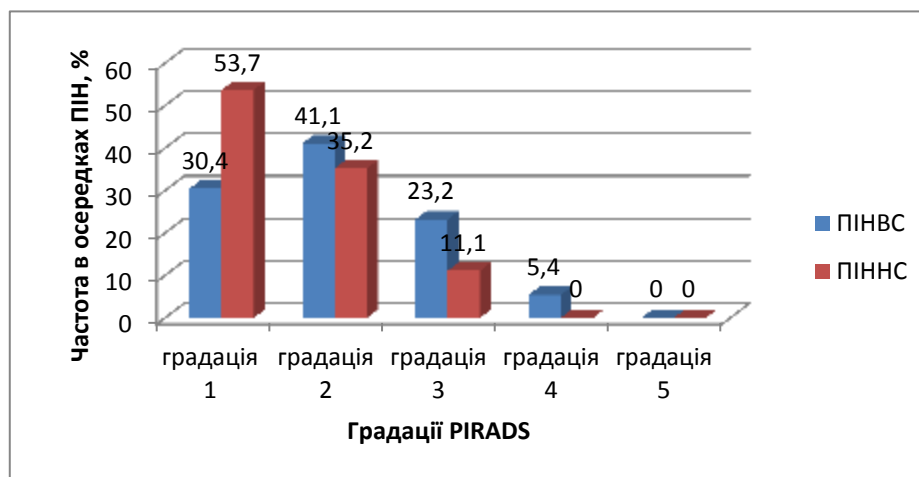


Рисунок 3 – Частота балів на мпМРТ за ДЗЗ у пацієнтів з ПНВС та ПННС

Заключення згідно даних динамічної МРТ з контрастним підсиленням формувалося на основі наявності або відсутності асиметричного раннього осередкового підсилення, яке обов'язково співпадало по локалізації з осередком на Т2ЗЗ або ДЗЗ. Дані динамічного контрастного підсилення (ДКП) не використовувалися в інтеграційній оцінці у випадках, коли розглядалися випадки низької ймовірності РПЗ (градації 1,2 PIRADS) або високої ймовірності РПЗ (градації 4,5 PIRADS). Але у випадках, коли на основі даних Т2 або ДЗЗ привласнювалася категорія PIRADS 3, наявність осередкового підсилення згідно даних ДКП підвищувало категорію, визначаючи ймовірність РПЗ до градації PIRADS 4.

У результаті комплексного аналізу параметрів мпМРТ (Т2ЗЗ, ДЗЗ, ДКП) усіх осередків ПН високого та низького ступеню, периферичної та центральної зони була вироблена загальна інтеграційна оцінка згідно критеріїв PIRADS. Встановлено, що серед усіх 166 осередків ПН, які досліджувалися на мпМРТ, загальна оцінка розподілялася наступним чином: у 48 (28,9 %) спостереженнях відзначалася 1 градація (дуже низька ймовірність РПЗ), у 63 (38 %) випадках – градація 2 (низька ймовірність РПЗ), у 47 (28,3 %) осередках – градація 3 (підозра на РПЗ), у 8 (4,8 %) випадків – градація 4 (ймовірна наявність РПЗ). Загальної оцінки у вигляді градації 5 (висока ймовірність РПЗ) на мпМРТ у випадках ПН не виявлено. (рис. 4). Середнє значення за PIRADS при ПН становило 2,1.

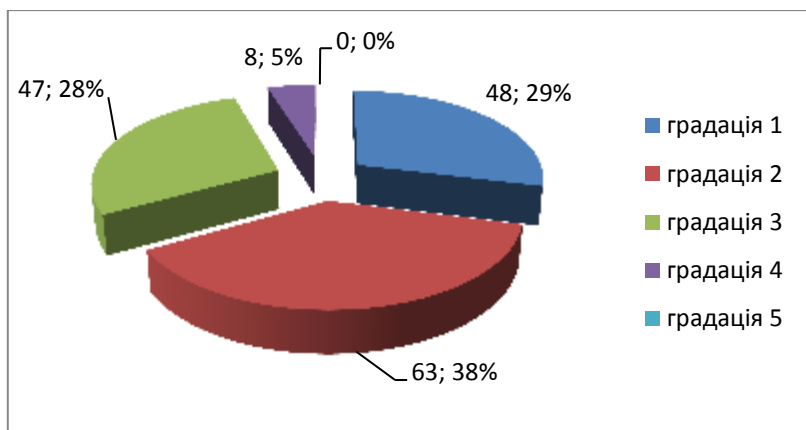


Рисунок 4 – Структура осередків ПН за PIRADS

На підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що картина мпМРТ пацієнтів з ПН є неоднорідною. Хоча більшість осередків ПН, а саме 67 % мають ознаки доброякісної тканини (градації 1–2), існує частина спостережень, а саме 33 %, які мають підозру на РПЗ (градації 3–4). Такі результати потребували деталізованого аналізу за іншими параметрами, насамперед, за ступенем ПН. Встановлено, що серед 112 осередків ПНВС, які досліджувалися на мпМРТ, загальна оцінка за PIRADS розподілялася наступним чином: у 18 (16,1 %) спостереженнях відзначалася 1 градація (дуже низька ймовірність РПЗ), у 47 (42 %) випадках – градація 2 (низька ймовірність РПЗ), у 39 (34,8 %) осередках – градація 3 (підозра на РПЗ), у 8 (7,1 %) випадків – градація 4 (ймовірна наявність РПЗ). Загальної оцінки у вигляді градації 5 (висока ймовірність РПЗ) на мпМРТ у випадках ПНВС не виявлено. Середнє значення за PIRADS при ПНВС становило 2,3.

Під час аналізу даних мпМРТ при ПННС встановлено, що серед 54 осередків ПННС, які

досліджувалися на мпМРТ, загальна оцінка за PIRADS розподілялася наступним чином: у 30 (55,6 %) спостереженнях відзначалася 1 градація (дуже низька ймовірність РПЗ), у 16 (29,6 %) випадках – градація 2 (низька ймовірність РПЗ), у 8 (14,8 %) осередках – градація 3 (підозра на РПЗ). Загальної оцінки у вигляді градацій 4 та 5 (висока ймовірність РПЗ) на мпМРТ у випадках ПННС не виявлено. Середнє значення за PIRADS при ПННС становило 1,6.

Порівнюючи одержані результати мпМРТ у випадках ПНВС та ПННС слід відзначити, що осередки ПНВС мали характеристики ближчі до аденокарциноми простати, ніж осередки ПННС. Середня оцінка за градаціями PIRADS була більшою на 30,4 % ($p < 0,05$) при ПНВС. У випадках ПННС переважали градації 1 (55,6 %) і 2 (29,6 %), які відповідали дуже низькій та низькій ймовірності РПЗ. В той же час при ПНВС у 34,8 % випадків реєструвалася градація 3 (підозра на РПЗ) та у 7,1 % випадків – градація 4 (ймовірна наявність РПЗ) (рис. 5).

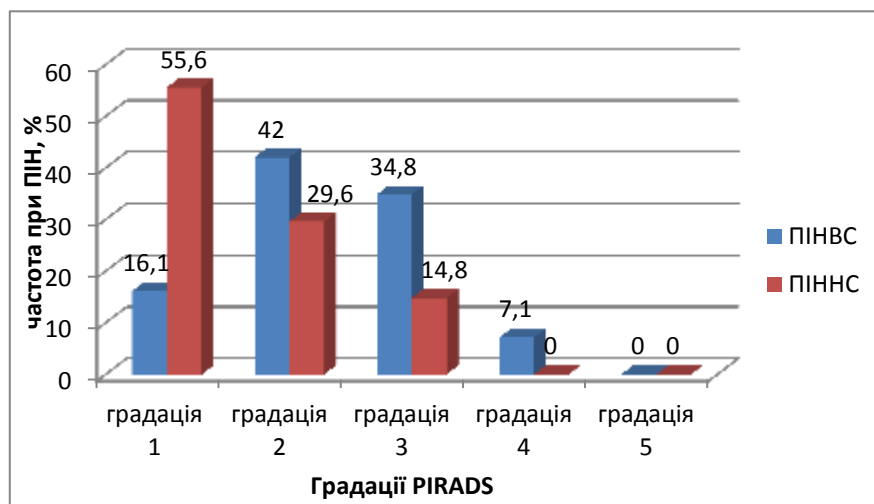


Рисунок 5 – Частота градацій на мпМРТ у пацієнтів з ПНВС та ПННС

Обговорення результатів. Одержані результати підтверджують місце ПІН у канцерогенезі простати як перехідного стану від здорової тканини до злоякісної. При цьому дані мпМРТ, які оцінювалися в режимах T233, ДЗЗ та ДКП згідно критеріїв PIRADS, показали, що МРТ картина ПІН відрізняється від доброякісної здорової тканини, при чому такі відмінності частіше і більш виражені у випадках ПІНВС, ніж ПІННС. На основі одержаних даних можна зробити висновок про те, що мпМРТ має велике значення у діагностиці не тільки РПЗ, а й ПІН.

Висновки

1. Згідно даних мультипараметричної магнітно-резонансної томографії ПІН займає проміжне положення між доброякісною тканиною простати та раком передміхурової залози. Середня оцінка ПІН за критеріями PIRADS становила 2,1.
2. ПІН високого ступеня за оцінкою PIRADS має більше спільних властивостей з

ПІН не має патогномонічних ознак на МРТ, але осередки ПІН (у більшій мірі ПІНВС) часто візуалізуються як підозрілі на РПЗ, маючи схожі характеристики з аденокарциномою.

Таким чином, технічні можливості мпМРТ сприяють перспективі дослідження морфологічної структури патологічних осередків у ПЗ, а саме ПІН та РПЗ. Потребують подальшого вивчення методика виконання, покази, технічні параметри, інтерпретація даних МРТ, що дозволить поліпшити чутливість та специфічність біопсії ПЗ.

раком передміхурової залози, ніж ПІН низького ступеня. Середня оцінка ПІН високого ступеня за PIRADS становила 2,3 та була на 30,4 % більшою, ніж при ПІН низького ступеня.

3. Мультипараметрична МРТ є чутливим методом діагностики ПІН та може використовуватися для виявлення пацієнтів групи ризику малігнізації.

References (список літератури)

1. Heidenreich A, Abrahamsson P, Artibani W, Catto J. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64(3):347-354.
2. Jung S-H, Shin S, Kim M, Baek I-P. Genetic Progression of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia to Prostate Cancer. *European Urology.* 2016; 69 (5):831–833.
3. Donghyun L, Chunwoo L, Taekmin K. Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol.* 2015; 56(8):565–571.
4. Brawer M, Lange P. Prostate-specific antigen and premalignant change: implications for early detection CA. *Cancer J Clin.* 1989; 39:361–375.
5. Dwivedi D, Kumar R, Bora G. Multiparametric MR can identify high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) lesions and predict future detection of prostate cancer in men with a negative initial prostate biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2016; 34(8):1081–1086.
6. Woodrum D, Gorny K, Greenwood B. MRI-Guided Prostate Biopsy of Native and Recurrent Prostate Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2016; 33:196–205.
7. Dwivedi K, Rajeev K, Girdhar S. Multiparametric MR can identify high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) lesions and predict future detection of prostate cancer in men with a negative initial prostate biopsy. *Magnetic Resonance Imaging.* 2016; 34:1081–1086.
8. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Laniado M. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int.* 2015; 116:873–879.

(received 09.11.2018 published online 25.12.2018)

(одержано 09.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

M. Hrytsenko,
*Odessa National Medical University,
Pasteur Street, 9, Odessa,
Ukraine 65023*

**INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON KIDNEY
FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUT**

The **purpose** of the study was to evaluate the influence of the metabolic syndrome on the features of clinical course, parameters of kidney function and severity of the inflammatory process in patients with long-term course of gout.

Materials and methods. We examined 30 patients with long-term gout and metabolic syndrome and 30 patients with gout without metabolic syndrome. All patients underwent anamnesis collection, physical examination, blood pressure measurements, anthropometric indices, laboratory tests: determination of uric acid level, creatinine, fasting plasma glucose, total cholesterol, triglycerides, cholesterol of high and low density lipoprotein, C-reactive protein, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, calculation of glomerular filtration rate, general urine test, instrumental studies (ultrasound of the kidneys).

It was established that in gout associated with metabolic syndrome there was a more severe course of the disease, according to laboratory data, there was a significant difference in the rates of inflammation, which indicates the contribution of the metabolic syndrome to the intensity of the inflammatory process. The combination of gout and metabolic syndrome also had a negative effect on the function of the kidneys. Reduced renal function was detected in 63.3 % of patients in the main group and only in 36.7 % – in the group without metabolic syndrome which is reflected in changes in biochemical parameters and in the general analysis of urine. According to the ultrasonography of the kidneys, the concrements are found 23.4 % more often in patients with gout in the presence of metabolic syndrome.

Keywords: gout, metabolic syndrome, gouty nephropathy.

Corresponding author: *hrytsenko.mv@gmail.com*

Резюме

М. В. Гриценко,
*Одеський Національний медичний
університет, вул. Пастера,
9, м. Одеса, Україна 65023*

**ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА СТАН ФУНКЦІЇ
НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ТРИВАЛО ХВОРИЮТЬ НА
ПОДАГРУ**

Мета дослідження. Оцінити вплив метаболічного синдрому на особливості клінічного перебігу, показники функції нирок та вираженість запального процесу у пацієнтів з тривалим перебігом подагри.

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих з тривалим перебігом подагри та супутнім метаболічним синдромом та 30 хворих на подагру без метаболічного синдрому. Усім пацієнтам проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску, антропометричних показників, лабораторні дослідження: визначення концентрації сечової кислоти, креатиніну, глюкози плазми крові натще, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеї-

дів високої та низької щільності, С-реактивного білку, фібриногену, швидкості осідання еритроцитів, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, загальне дослідження сечі, інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження нирок).

Встановлено, що при подагрі та супутньому метаболічному синдромі спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання, за даними лабораторних досліджень достовірною була різниця у показниках запалення, що свідчить про вклад метаболічного синдрому в інтенсивність запального процесу. Сполучення подагри з метаболічним синдромом має негативний вплив і на функцію нирок. Зниження функції нирок констатовано у 63,3 % хворих основної групи, в групі без метаболічного синдрому – тільки у 36,7 %, що має відображення у змінах біохімічних показників та загального аналізу сечі. За даними УЗД нирок конкременти зустрічаються на 23,4 % частіше у пацієнтів з подагрою за наявності метаболічного синдрому.

Ключові слова: подагра, метаболічний синдром, подагрична нефропатія.

Резюме

М. В. Гриценко,
Одеський Національний медичний університет, ул. Пастера, 9, г. Одеса, Україна 65023

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ПОДАГРОЙ

Цель исследования. Оценить влияние метаболического синдрома на особенности клинического течения, показатели функции почек и выраженность воспалительного процесса у пациентов с длительным течением подагры.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных с длительным течением подагры и сопутствующим метаболическим синдромом и 30 больных подагрой без метаболического синдрома. Всем пациентам проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение артериального давления, антропометрических показателей, лабораторное исследование: определение концентрации мочевины, креатинина, глюкозы плазмы крови натощак, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, С-реактивного белка, фибриногена, скорости оседания эритроцитов, расчет скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи, инструментальные исследования (УЗИ почек).

Установлено, что при подагре и сопутствующем метаболическом синдроме наблюдается более тяжелое течение заболевания, по данным лабораторных исследований достоверной была разница в показателях воспаления, что свидетельствует о вкладе метаболического синдрома в интенсивность воспалительного процесса. Сочетание подагры и метаболического синдрома оказывает негативное влияние и на функцию почек. Снижение функции почек выявлено у 63,3 % больных основной группы, в группе без метаболического синдрома – только у 36,7 %, что имеет отражение в изменениях биохимических показателей и общего анализа мочи. По данным УЗИ почек конкременты встречаются на 23,4 % чаще у пациентов с подагрой при наличии метаболического синдрома.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, подагрическая нефропатия.

Автор, відповідальний за листування: hrytsenko.mv@gmail.com

Вступ

На сучасному етапі подагра визначається, як хронічне захворювання, що виникає через порушення пуринового обміну. В результаті відбувається підвищення концентрації сечової кислоти в крові та відкладення її у тканинах з розвитком мікрокристалічного запалення [1].

За останні 20 років розповсюдженість подагри зросла в 2 рази як в Україні, так і в світі. Це пов'язують з покращенням діагностичних можливостей, зміною харчових звичок, збільшенням тривалості життя [2; 3; 4].

За різними даними ураження нирок розвивається у 30–50 % хворих на подагру. При тривалому та стійкому підвищенні рівня сечової кислоти у сироватці крові понад 8 мг/дл ризик розвитку хронічної ниркової недостатності може збільшуватись в 3–10 разів [5]. Тяжкість перебігу подагри та подальший прогноз захворювання в багатьох випадках залежить саме від функціонального стану нирок.

Поняття «подагрична нефропатія» збірне. Найчастіший тип ураження нирок – інтерстиціальний нефрит, при якому кристали сечової кислоти накопичуються в збірних трубочках мозкової речовини нирок, що пошкоджує їх паренхіму. В результаті відбувається порушення секреції та різних фаз реабсорбції. В той же час підвищений рівень сечової кислоти активує ниркову ренін-ангіотензинову систему і систему циклооксигенази-2, що стимулює продукцію реніну, тромбоксану й фактора проліферації гладких судин. Це призводить до розвитку артеріолопатії з нирковою гіпертензією й гломерулосклерозом [5; 6].

Останнім часом багато уваги приділяється також і до розповсюдженості коморбідної патології у хворих на подагру, серед якої значне місце посідають метаболічні порушення у вигляді дисліпідемії, гіпертригліцеридемії, порушення вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії (АГ). Всі ці компоненти об'єднуються у понятті метаболічний синдром (МС). За даними декількох популяційних досліджень проведених у США, Південній Кореї, Мексиці МС виявляється у 57–85 % хворих на подагру, що в три рази частіше, ніж у пацієнтів без подагри [7; 8; 9].

Ряд досліджень продемонстрували тісний взаємозв'язок між подагрою та компонентами МС. З одного боку інсулінорезистентність та гіперінсулінемія впливає на концентрацію сечової кислоти, з іншого – є вплив гіперінсулінемії

при наявності подагри та без неї на розвиток компонентів МС (вираженість артеріальної гіпертензії, підвищення тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності) [10; 11; 12].

З огляду на вищезазначене метою нашого дослідження стала оцінка впливу МС на особливості клінічного перебігу, показники функції нирок та вираженість запального процесу у пацієнтів з тривалим перебігом подагри.

Матеріали і методи: Для проведення дослідження було сформовано 2 групи: 1 – основна – 30 пацієнтів з подагрою та МС, 2 – група порівняння – 30 пацієнтів з подагрою без МС. Середній вік $60,2 \pm 9,7$ років, тривалість захворювання на подагру склала $10 \pm 4,6$ років. Критерії включення: первинна подагра, тривалість процесу від 5 років, рентгенологічна стадія 2–3, ступінь функціональної недостатності I–II, наявність ознак МС для основної групи пацієнтів

Діагноз подагри виставлявся на підставі класифікаційних критеріїв EULAR/ACR (2015). МС діагностувався згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Пацієнти були обстежені у міжнападний період (> 2 тижнів після припинення нападу гострого подагричного артрити).

Усім пацієнтам проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ), об'єму талії, ваги, визначення індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні дослідження: визначення концентрації сечової кислоти, креатиніну, глюкози плазми крові натще, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, С-реактивного білку, фібриногену, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), загальне дослідження сечі, інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження нирок). Хворі в групах були репрезентативні за віком та тривалістю захворювання.

Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм «Статистика». Вираховували середню величину та її стандартну похибку (середнього) ($M \pm m$). Оцінку достовірності проводили за допомогою критерію Манна–Уїтні та критерій Фішера за показником Р. Різницю показників у групах вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення.

При оцінці клінічних даних в двох групах пацієнтів було виявлено, що наявність МС негативно впливає на перебіг подагри, обтяжуючи його. Так, дебют подагри виникав в більш ранньому віці у групі пацієнтів з подагрою та МС (у 43,4 ± 6,7 роки), ніж в групі без МС (у 49,3 ± 8,9 роки), кількість уражених суглобів була більшою в групі з МС (10,9 ± 2,9 проти 6,8 ± 3,2).

Нами була встановлена достовірна різниця у кількості нападів гострого подагричного артриту за рік. В групі хворих на подагру та МС вона склала 9,2 ± 2,1, а групі без МС – 4,6 ± 0,9 (p < 0,05).

За перебігом в групі пацієнтів з МС тофусна подагра була діагностовано в 65 % випадків, а у групі порівняння тофусна форма зустрічалась у меншому відсотку випадків (Рис. 1)



Рисунок 1 – Частота виявлення тофусної форми подагри в двох групах дослідження. П – подагра, МС – метаболічний синдром

При обстеженні хворих були виявлені компоненти МС також і у групі порівняння, що прогностично несприятливо, бо підвищує ризик негативних наслідків з боку серцево-судинної системи (Табл. 1).

При дослідженні концентрації сечової кислоти виявлено, що в групі пацієнтів з подагрою та МС в середньому цей показник вище, ніж у групі порівняння – 474,3 ± 109 проти 465,8 ± 134,2 мкмоль/л.

Для оцінки вираженості запального процесу в двох групах пацієнтів нами були вивчені гострофазові маркери запалення. За нашими даними більш виражений запальний процес спостерігався при наявності супутнього метаболічного синдрому. Відмінності у концентрації фібриногену були недостовірні, що може свідчити про незначну діагностичну значимість цього показника при оцінці запального процесу у пацієнтів з подагрою (Табл. 2).

Таблиця 1 – Оцінка наявності компонентів метаболічного синдрому в групах спостереження

Показник	Пацієнти з МС n (%)	Пацієнти без МС n (%)
ОТ > 94 см для чоловіків	30 (100 %)	2 (6,7%)*
ІМТ > 25	28 (93,3 %)	17 (56,7 %) *
АТ > 140/90 мм рт. ст.	30 (100 %)	14 (46,7 %) *
Цукровий діабет	9 (30 %)	4 (13,3 %)
ПТГ	20 (66,7 %)	15 (50 %)
ЗХС > 5,0 моль/л	25 (83,3 %)	22 (73,3%)
ХС ЛПВЩ ≤ 1 моль/л	15 (50%)	17 (56,7 %)
ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л	27 (90 %)	23 (76,7 %)
ТГ > 1,7 ммоль/л	23 (76,7 %)	19 (63,3 %) *

*p менше 0,05

Примітки: ОТ – об’єм талії; ІМТ – індекс маси тіла; АТ – артеріальний тиск; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ТГ – тригліцериди

Таблиця 2 – Гострофазові показники запалення у пацієнтів з подагрою в залежності від наявності чи відсутності МС

Показники	П+МС	П	р
СРБ (мг/л)	9,3 ± 0,42	7,45 ± 0,36	< 0,05
Фібриноген (г/л)	5,2 ± 0,7	4,3 ± 0,5	> 0,05
Серомукоїд (од.)	0,320 ± 0,002	0,260 ± 0,003	< 0,05
ШОЕ (мм/год)	30 ± 1,23	15 ± 1,06	< 0,05

Примітки: СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; П – подагра; МС – метаболічний синдром

Для оцінки функції нирок нами були використані біохімічні та інструментальні методи дослідження, серед яких найбільш доступними та інформативними є дослідження рівня креатиніну, ШКФ, ультразвукове дослідження нирок.

За результатами комплексного дослідження, зниження функції нирок констатовано в 63,3 % хворих основної групи й в 36,7 % — без МС. Достовірні відмінності були отримані при оцінці рівня креатиніну, ШКФ та концентрації сечової кислоти крові (Табл. 3).

Таблиця 3 – Відмінності основних показників ниркової функції в досліджуваних групах хворих

	П+МС	П	р
Креатинін, ммоль/л	71,14 ± 0,35	79,26 ± 1,16	< 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,01 ± 0,73	4,82 ± 0,38	> 0,05
ШКФ, мл/хв	114,78 ± 1,35	124,94 ± 0,57	< 0,05
СК крові, мкмоль/л	537 ± 0,94	549 ± 1,13	< 0,05

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; СК – сечова кислота; П – подагра; МС – метаболічний синдром

При оцінці показників загального аналізу сечі в групі з МС частіше зустрічалася лейкоцитурія (у 40 %) та протеїнурія (46,7 %), ніж в групі порівняння (26,7 % та 33,3 % відповідно). Що свідчить про більш виражений запальний процес у сечовидільній системі пацієнтів з МС.

За даними ультразвукового дослідження ниркові конкременти виявлені у 56,7 % хворих на подагру та МС, та у 33,3 % пацієнтів без МС. Зміни у реносонограмах також частіше зустрічалися у групі з МС (60 %), ніж у пацієнтів без такої супутньої патології (43,3 %).

Отримані нами дані щодо негативного впливу МС на перебіг подагри не суперечать даним літератури. Так, в дослідженні відмічається, що наявність МС може призводити до більш раннього дебюту подагри і погіршувати перебіг подагричного артриту, що проявляється у збільшенні частоти та тривалості загострень. Це пов'язують із впливом гіперурикемії, компонентів МС (інсулінорезистентності, ожиріння, артеріальної гіпертензії) на рівень запальних цитокінів [13]. Дані нашого дослідження щодо більш вираженого підвищення концентрації маркерів

запалення (СРБ, серомукоїдів, СОЕ) також підтверджують цю думку.

Пацієнти з подагрою мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Так, згідно дослідження Krishan et al. подагра асоціювалася з підвищеним захворюваністю на гострий коронарний синдром на 25 % [14]. МС синдром також збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, а, отже, пацієнти з подагрою та МС потребують більшої уваги щодо контролю та профілактики цих ускладнень.

Ураження нирок при подагрі є серйозною проблемою, яка виникає майже у 50 % хворих і призводить до розвитку хронічної хвороби нирок. Накопичення уратів відбувається не тільки у суглобах, а й у нирковій тканині, що викликає активний запальний процес. У той же час, як МС, так і окремі його компоненти також значною мірою негативно впливають на функціональний стан нирок [3]. Наявність у пацієнтів одночасно цих двох захворювань за нашими даними призводить до збільшення кількості випадків гіпофункції нирок та уролітіазу.

Висновки

При подагрі в поєднанні з МС спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання, що проявляється у збільшенні кількості уражених суглобів (за нашими даними на 37,6 %), більшій кількості нападів на рік ($9,2 \pm 2,1$ проти $4,6 \pm 0,9$) в порівнянні з групою без МС.

У хворих на подагру в поєднанні з МС за даними лабораторних досліджень достовірною була різниця у показниках запалення (СРБ, серомукоїди та ШОЕ), що свідчить про вклад МС в інтенсивність запального процесу.

Сполучення подагри з МС має негативний

вплив на функцію нирок. Зниження ниркової функції констатовано в 62 % хворих основної групи, в групі без МС – тільки у 35 %, що має відображення у змінах біохімічних показників.

За даними УЗД нирок конкременти зустрічаються на 23,4 % частіше у пацієнтів з подагрою при наявності МС.

З огляду на приведені дані вважаємо, що пацієнтам з подагрою та супутнім МС слід приділяти більше уваги як на етапі діагностики, так і при виборі схеми лікування, враховуючи негативний вплив такої комбінації на клінічні прояви подагричного артриту та на функцію нирок.

References (список літератури)

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet*. 2016;388(10055):2039–2052. doi:10.1016/s0140-6736(16)00346-9
2. Svintsitsky AS, Kozak NP, Ostafichuk AS. [Peculiarities of gout's course in association with the metabolic syndrome]. *Ukr. revmatol. zh.* 2011;46(4). Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/1685>
3. Kunitskaya NA. [Renal irritation at a combination of metabolic syndrome and gout at elderly patients]. *Nefrologiya*. 2013;17(1):98-101.
4. Roddy E, Choi H. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;40(2):155-175.
5. Katerenchuk IP, Tkachenko LA, Yarmola TI. *Urazhennia nyrok pry revmatychnykh zakhvoryuvanniakh* [Renal Impairment in Rheumatic Diseases]. Kyiv: Medknyha Publ., 2017. 144 p.
6. Taran OI. [Urate nephropathy and basic approaches to its treatment]. *Pochky*. 2013;2(04). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36059>
7. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):142-147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779 PMID: 24107981
8. González-Senac NM, Bailen R, Torres RJ, de Miguel E, Puig JG. Metabolic syndrome in primary gout. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2014;33(4-6):185-191. doi: 10.1080/15257770.2013.853785 PMID: 24940668
9. Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clinical rheumatology*. 2018;37(9):2529-2538. doi: 10.1007/s10067-018-4130-2 PMID: 29790110
10. Abdurashitova DI, Mamasaidov AT, Sakibaev KSh, Ismanov KM, Akhmatakhunova NA, Baymyrzayeva GO. [Gout and metabolic syndrome]. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;3:29-36.
11. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN rheumatology*. 2014. doi: 10.1155/2014/852954 PMID:24693449 PMID:PMC3945178
12. Wei CY, Sun CC, Wei JC, Tai HC, Sun CA, Chung CF, Chou YC, Lin PL, Yang T. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome: an epidemiological study of a labor force population in Taiwan. *BioMed research international*. 2015. doi: 10.1155/2015/369179 PMID: 26273611 PMID: PMC4529909
13. Pol'skaya II, Marusenko IM, Vezikova NN. [Characteristic features of gout development in presence of metabolic syndrome]. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologicheskiye nauki*. 2014;2(139):52-58.
14. Krishnan E, Baker JF, Furst DE. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2688–2696.

(received 14.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 14.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

УДК 616.379-008.64+616.71-007.234]:616.71-008.9:577.121.7]-07-06

Abstract

V. I. Kryvenko

O. I. Borodavko,

Zaporizhzhia State Medical University, 26 Maiakovskogo ave., Zaporizhzhia, 69035

RELATIONSHIP OF OXIDATIVE STRESS WITH THE INDICATORS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS

The literature data indicate that there is a close relationship between carbohydrate metabolism and bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). It is important to find the factors that lead to changes in bone turnover in patients with type 2 DM. One of these factors may be oxidative stress (OS).

The purpose of the study analysis of the relationship between the parameters of bone metabolism and oxidative stress in patients with a combined course of diabetes mellitus type 2 and osteoporosis (OP).

Materials and methods. Study of 94 patients, of which 1-st group – 22 patients with OP, 2-nd group – 22 patients with type 2 DM, 3-rd group – 50 patients with combined course of these diseases. An ultrasound densitometry on an Omnisense 7000 ultrasound densitometer (BeamMedLtd, Israel) was performed for all patients. The bone tissue assessment been performed according to the WHO criteria. The levels of osteocalcin (OK), parathyroid hormone, calcitonin in blood serum, the level deoxypyridinoline (DPD) was determined in morning urine for all patients. The OS intensity was assessed by the nitrotyrosine level in the serum.

Results. In patients with a combined course of type 2 diabetes and OP bone metabolism, there is a significant reduction in the levels of OC and DPD by 44 % and 24 % compared to patients who did not have type 2 DM ($p < 0.05$). In patients with a combined course of type 2 DM and OP, the severity of the OS increases, which is confirmed by a significant increase in the level of nitrotyrosine in 2.8 times compared with patients with OP and 2.1 times – with type 2 DM ($p < 0,05$). In patients with combined course of type 2 DM and OP recorded negative relationship between bone metabolism and OS, as evidenced by the presence of significant association between levels nitrotyrosine, OC, DPD, parathyroid hormone and calcitonin.

Conclusion. The relationship between nitrotyrosine and indicators of bone metabolism may indicate the significant role of reactive oxygen species in decreasing bone turnover in patients with combined course of type 2 DM and OP.

Keywords: oxidative stress, bone metabolism, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis.

Corresponding author: oleo1714@gmail.com

Резюме**В. І. Кривенко****О. І. Бородавко,***Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ З ПОКАЗНИКАМИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОСТЕОПОРОЗ**

Дослідження проведене із метою аналізу взаємозв'язку між параметрами кісткового метаболізму та оксидативного стресу (ОС) у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету (ЦД) 2 типу та остеопорозу (ОП). Обстежено 94 особи, віком від 50 до 70 років. До 1-ї групи включено 22 хворих на ОП, до 2-ї – 22 пацієнти з ЦД 2 типу, до 3-ї – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. Усім пацієнтам проводилась ультразвукова денситометрія на ультразвуковому денситометрі Omnisense 7000 (BeamMedLtd, Ізраїль). Оцінка стану кісткової тканини проводилась за критеріями ВООЗ. Також хворим визначали рівень остеокальцину, паратгормону, кальцитоніну у сироватці крові, рівень дезоксипіридиноліну визначали у ранковій сечі. Інтенсивність ОС оцінювали за рівнем нітротирозину у сироватці крові. У хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП виявлено зниження кісткоутворення та резорбції на фоні підвищення інтенсивності ОС, у порівнянні з пацієнтами, які не мали ЦД 2 типу ($p < 0,05$). У даній категорії хворих реєструється негативний взаємозв'язок між параметрами кісткового метаболізму та ОС, що підтверджується наявністю достовірного зв'язку між рівнями нітротирозину, остеокальцину, дезоксипіридиноліну, паратгормону та кальцитоніну. Таким чином, наявність взаємозв'язків між нітротирозином та показниками кісткового метаболізму може свідчити про значну роль активних форм кисню у зниженні кісткового обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Ключові слова: оксидативний стрес, кістковий метаболізм, цукровий діабет 2 типу, остеопороз.

Резюме**В. І. Кривенко****О. І. Бородавко,***Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035***ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗОМ**

Исследование проведено с целью анализа взаимосвязи между параметрами костного метаболизма и оксидативного стресса (ОС) у больных с сочетанным течением сахарного диабета (СД) 2 типа и остеопороза (ОП). Обследовано 94 человека в возрасте от 50 до 70 лет. В 1-ю группу включено 22 больных ОП, во 2-ю – 22 пациента с СД 2 типа, в 3-ю – 50 больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП. Всем пациентам проводилась ультразвуковая денситометрия на ультразвуковом денситометре Omnisense 7000 (BeamMedLtd, Израиль). Оценка состояния костной ткани проводилась по критериям ВОЗ. Также больным определяли уровень остеокальцина, паратгормона, кальцитонина в сыворотке крови, уровень дезоксиридинолина определяли в утренней моче. Интенсивность ОС оценивали по уровню нитротирозина в сыворотке крови. У больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП выявлено снижение костеобразования и резорбции на фоне повышения интенсивности ОС, по сравнению с пациентами, которые не имели СД 2 типа ($p < 0,05$). В данной катего-

рии больных регистрируется отрицательная взаимосвязь между параметрами костного метаболизма и ОС, что подтверждается наличием достоверной связи между уровнями нитротирозина, остеокальцина, дезоксипиридинолина, паратгормона и кальцитонина. Таким образом, наличие взаимосвязей между нитротирозином и показателями костного метаболизма может свидетельствовать о значительной роли активных форм кислорода в снижении костного обмена у больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП.

Ключевые слова: оксидативный стресс, костный метаболизм, сахарный диабет 2 типа, остеопороз.

Автор, відповідальний за листування: oleo1714@gmail.com

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та остеопороз (ОП) є важливими медико-соціальними проблемами суспільства, так як мають високу розповсюдженість та характеризуються розвитком небезпечних ускладнень [1]. Дані останніх досліджень вказують на наявність тісного взаємозв'язку між вуглеводним обміном та кістковим метаболизмом у хворих на ЦД 2 типу [2]. Проте, патогенетичні механізми даних процесів залишаються нез'ясованими, а пошук факторів, які призводять до змін у кістковому обміні у хворих на ЦД 2 типу є актуальною проблемою сучасної медицини.

Одним із спільних етіологічних чинників, як ЦД 2 типу, так і ОП є оксидативний стрес (ОС) – пошкодження тканин у результаті збільшення кількості активних форм кисню та недостатності антиоксидантного захисту [3]. Серед численних маркерів ОС особливу увагу приділяють нітротирозину. Нітротирозин є специфічним маркером окисного ушкодження білків та вказує на патологічну активність пероксинітриду – одного з найбільш сильних окисників, який викликає нітротронування білків, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз [4]. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу підвищується рівень нітротирозину та провокує розвиток ускладнень [5]. Проте, у літературі немає єдиної думки щодо взаємозв'язку між ОС та кістковим метаболизмом у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, що потребує подальших досліджень.

Мета дослідження: вивчення показників кісткового метаболізму, оксидативного стресу та їх взаємозв'язків у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу.

Матеріали та методи. У дослідження включено 94 особи (від 50 до 70 років), які постійно проживали у м. Запоріжжі та проходили амбула-

торне та стаціонарне лікування на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. До 1-ї групи включено 22 хворих на ОП, до 2-ї – 22 пацієнти з ЦД 2 типу, до 3-ї – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. Виділені групи статистично не різнилися за статтю та віком. Пацієнти 2 та 3 груп мали середню важкість перебігу захворювання та достовірно не відрізнялися за тривалістю анамнезу ЦД 2 типу.

Критерії включення у дослідження: підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, верифікований діагноз цукрового діабету 2 типу, наявність остеопорозу у хворих 1-ї та 3-ї груп, вік від 50 до 70 років. Критерії виключення: цукровий діабет 1 типу, вторинно інсулінозалежний ЦД 2 типу, прийом глюкокортикостероїдів понад 3 місяці, порушення функції щитоподібної залози, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, системні захворювання сполучної тканини, жінки з передчасною (до 45 років) або штучною менопаузою.

Усім пацієнтам проводилась ультразвукова денситометрія на ультразвуковому денситометрі Omnisense 7000 (BeamMedLtd, Ізраїль) по трьох кістках: проксимальна фаланга III пальця кисті, дистальний відділ 1/3 променевої кістки, середина великогомілкової кістки. Оцінка стану кісткової тканини проводилась за показником Т-критерію: нормальний стан – Т-критерій > -1,0 SD, остеопенія – Т-критерій – від -1,0 до -2,5 SD, остеопороз – Т-критерій < -2,5 SD [6].

Інтенсивність оксидативного стресу оцінювали за рівнем нітротирозину (набір реактивів фірми Hycult Biotech, Нідерланди) у сироватці крові, який досліджували імуноферментним методом на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США).

Усім хворим проводили дослідження рівня остеокальцину (набір реактивів фірми Immunodiagnostic Systems Limited, Англія), дезоксипіридиноліну сечі (набір реактивів фірми Quidel Corporation, США), кальцитоніну, паратгормону (набір реактивів Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Англія), за допомогою імуоферментного методу на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США).

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Статистична обробка проводилась за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 13.0» for Windows (Stat Soft Inc., №JPZ8041382130 ARCN10-J). Аналіз показників на нормальність розподілу проводили методом Шапіро-Уїлка.

Таблиця 1 – Показники ультразвукової денситометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу, остеопороз та при поєднаному їх перебігу

Показники	1 група ОП N = 22	2 група ЦД 2 типу N = 22	3 група ЦД 2 типу + ОП N = 50
T-критерій radius, SD	-2,4±0,8	-0,1±0,6*#	-2,5±0,6
T-критерій tibia, SD	-1,7±1,0	0,1±0,6*#	-1,6±0,9
T-критерій phalanx, SD	-0,9±0,6	0,5±0,9*#	-1,1±0,5

Примітка: * $p < 0,01$ у порівнянні з пацієнтами 1 групи;
$p < 0,01$ у порівнянні з пацієнтами 3 групи

У хворих 3-ї групи рівень маркерів кісткового обміну був достовірно нижчим у порівнянні з пацієнтами 1-ї та 2-ї груп. Концентрація остеокальцину (ОК) та ДППД була нижчою відповідно на 44 % та 24 % ($p < 0,05$) у порівнянні з хвори-

Дані описової статистики представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення при нормальному розподілі признаку, а при розподілі, що відрізняється від нормального, – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Порівняння параметрів у досліджуваних групах проводили за допомогою t-критерію Стюдента і тесту Манна-Уїтні залежно від розподілу ознаки. Для визначення характеру та сили зв'язку між досліджуваними показниками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона або Спірмана в залежності від характеру розподілу даних. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Дані таблиці 1 відображають результати проведення ультразвукової денситометрії з використанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кісток. У 2 групі T-критерій за всіма зонами обстеження достовірно відрізнявся у порівнянні з 1 та 3 групами. Проте, 1 та 3 групи достовірно не різнилися за даним показником.

ми 1-ї групи, та на 8,5 та 17 % ($p < 0,05$) – у порівнянні з 2-ю групою. Також, у 3-й групі визначалось достовірне зниження рівня ПТГ на 28 % ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими 1-ї групи (табл.2).

Таблиця 2 – Рівень нітритозину та маркерів кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу, остеопороз та при поєднаному їх перебігу

Показники	1 група ОП N = 22	2 група ЦД 2 типу N = 22	3 група ЦД 2 типу + ОП N = 50
Остеокальцин, нг/мл	17,4 (12,1; 29,3)	10,6 (8,4; 13,1)	9,7 (6,0; 12,1)*#
ДППД, нмоль ДППД/моль креатиніну	8,7 (6,8; 11,8)	8 (6,1; 9,3)	6,6 (4,6; 8,4)*#
Кальцитонін, пг/мл	2,0 (2,0; 5,0)	2,3 (2,0; 13,3)	2,0 (2,0; 2,5)
Паратгормон, пг/мл	41,8 (29,4; 51,6)	27,8 (24,4; 32,4)	30,1 (20,2; 38,5)#
Нітритозин нмоль/мл	18,9 (12,1–31,3)	14,4 (12,0–18,1)	41,4 (11,7–56,5)*#

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з пацієнтами 2 групи
$p < 0,05$ у порівнянні з пацієнтами 1 групи

При оцінці стану ОС у осіб з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП зареєстровано достовірне підвищення рівня нітротирозину у 2,9 рази ($p < 0,05$) порівняно з першою групою та у 2,2 рази – з другою ($p < 0,01$) (табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу маркерів кісткового метаболізму та ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП виявлено, що підвищення рівня нітротирозину достовірно асоціювалось зі зниженням рівня ОК та ДПД відповідно $r = -0,38$ ($p < 0,05$), $r = -0,40$ ($p < 0,05$). Також концентрація нітротирозину мала достовірний взаємозв'язок з рівнем кальцитоніну та ПТГ відповідно $r = -0,34$ ($p < 0,05$), $r = -0,29$ ($p < 0,05$).

Обговорення результатів

Вищенаведені дані свідчать про уповільнення у хворих 3 групи метаболічних процесів у кістковій тканині, а розвиток ОП у даної категорії хворих асоціюється зі зниженням функції остеобластів, а не за рахунок збільшення кісткової резорбції. За показником ОК, отримані результати співпадають з дослідженнями інших науковців [7]. Проте, у літературі залишається недостатньо вивченим питання щодо динаміки маркерів кісткової резорбції. Так, за даними ряду вчених, кісткова резорбція у хворих на ЦД 2 типу може як підвищуватися, так і знижуватися [2], що потребує подальших досліджень.

Визначення рівня ПТГ також є важливим для оцінки кісткового обміну, так як він регулює обмін кальцію та стимулює резорбцію [8]. У нашому дослідженні рівень ПТГ також був достовірно нижчим у пацієнтів 3 групи, що вказує на зниження резорбтивних процесів у кістковій тканині.

Зниження кісткового обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП потребує пошуку факторів, які впливають на кістковий метаболізм. За даними науковців, підвищене утворення активних форм кисню може бути одним із таких чинників [9]. Саме тому, при подальшому дослідженні ми дослідили виразність ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. Отримані дані вказують на високу окислювальну модифікацію оксиду азоту у пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП та свідчать про істотну інтенсифікацію хронічного ОС.

Науковці відводять важливу роль ОС у патогенезі розвитку ЦД 2 типу і його прогресуванні,

так як вільні радикали кисню мають цитотоксичну дію на β -клітини підшлункової залози, що призводить до порушення секреції інсуліну та інсулінорезистентності [10]. Гіперглікемія при ЦД 2 типу є пусковим механізмом активації ОС, адже накопичення кінцевих продуктів глікозування в тканинах призводить до утворення вільних радикалів [11].

Проте, результати дослідників щодо зв'язку ОС та ОП не однозначні. Дані деяких досліджень вказують на взаємозв'язок маркерів ОС та мінеральної щільності кісткової тканини, проте залишається невідомим чи можуть вільні радикали відігравати важливу роль у розвитку ОП та впливати на кістковий обмін.

У нашому дослідженні підвищення ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП асоціювалось зі зниженням маркерів кісткового метаболізму. Зниження кісткоутворення можна, зокрема, пояснити накопиченням активних форм кисню, які призводять до підвищеної секреції склеростину остеокцитами, який блокує шлях Wnt [12].

Проте, стан кісткової резорбції залишається питанням дискусії, на думку ряду науковців ОС призводить до підвищення кісткової резорбції [13]. За результатами нашого дослідження у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП резорбція кісткової тканини знижувалась та мала негативний взаємозв'язок з рівнем нітротирозину. Отримані дані можуть, зокрема, пояснюватися негативним впливом кінцевих продуктів глікозування та вільних радикалів на експресію рецепторного активатора ліганда kB ядерного фактора каппа В (RANKL), який стимулює диференціацію та активність остеокластів [7]. Також високі концентрації пероксинітриду можуть призводити до апоптозу остеокластів та знижувати їх активність через блокування активності катепсину К, який відіграє ключову роль у кістковій резорбції та деградації колагену [14].

Таким чином, у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП має місце зниження кісткового метаболізму та інтенсифікація хронічного оксидативного стресу. Наявність взаємозв'язків між нітротирозином та показниками кісткового метаболізму може свідчити про значну роль активних форм кисню у зниженні кісткового обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Висновки

У результаті дослідження виявлено зниження показників кісткового метаболізму та підвищення оксидативного стресу у осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. У даній категорії хворих реєструється негативний взаємозв'язок

Перспективи подальших досліджень

Оцінити ефективність призначення антиоксидантної терапії хворим з поєднаним пере-

бігом кістковим метаболізмом та оксидативним стресом, що підтверджується наявністю достовірного зв'язку між концентрацією нітритирозину з остеокальцином, дезоксиіпіридиноліном, паратгормоном та кальцитоніном.

бігом цукрового діабету 2-го типу та остеопорозом.

References (список літератури)

1. Cho N.H., Whiting D., Forouhi N. et al., (2015). IDF Diabetes Atlas, seventh edition. International Diabetes Federation. Retrieved from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
2. Kanazawa I. (2017). Interaction between bone and glucose metabolism *Endocrine Journal*. 64. 1043-1053. doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323.
3. Qian Wu, Zhao-Ming Zhong, Ying Pan, et al. (2015) Advanced Oxidation Protein Products as a Novel Marker of Oxidative Stress in Postmenopausal Osteoporosis. *Medical science monitor*, 21, 2428–2432. doi: 10.12659/MSM.894347
4. Makurina G.I. (2015) Nitroziruyushchiy stress pri psoriaticheskoy bolezni v sochetanii s essentsial'noy gipertenziyey [Nitrosative Stress in Psoriatic Diseases Combined with Essential Hypertension.] *Vestnik problem biologii i meditsiny*, №3, 159-165. [in Russian].
5. Azizova G.I., Dadashova A.R., Amirova M.F. (2014). Biomarkery oksidativnogo stressa i sostoyaniye antioksidantnoy sistemy pri sakharnom diabete tipa 2 [Biomarkers of oxidative stress and the state of the antioxidant system in type 2 diabetes mellitus] *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. Zhurn*, 6(7). Retrieved from: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1386>. [in Russian].
6. Vinnik YU.S., Kochetova L.V., Kulikova A.B. (2013). Ul'trazvukovaya densitometriya v diagnostike osteoartropatii u bol'nykh sakharnym diabetom [Ultrasonic densitometry in diagnosis of the osteoarthropathy at sick of the diabetes]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 4.(139). 28-31.
7. Starup-Linde J. (2013). Diabetes, Biochemical Markers of Bone Turnover, Diabetes Control, and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 4. 21. doi: 10.3389/fendo.2013.00021.
8. Yamamoto M., Yamaguchi T., Nawata K., et al. (2012). Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*, 97(4), 1277-84. doi: 10.1210/jc.2011-2537.
9. Al-Hariri M. (2016). Sweet Bones: The Pathogenesis of Bone Alteration in Diabetes. *J Diabetes Res*. doi: 10.1155/2016/6969040
10. Gendeleka G.F. (2011). Antioksidantnaya terapiya s pomoshch'yu A-lipoyevoy kisloty (tiogammy) [Antioxidant Therapy with A-Lipoic Acid (Thiogamma)]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal*, 5 (37), 63-68. [in Russian].
11. Zanozina O.V. (2010). Vozmozhnosti korrektsii okislitel'nogo stressa u bol'nykh sakharnym diabetom s pomoshch'yu dibikora. [Possibilities of correcting oxidative stress in patients with diabetes mellitus using dibicor]. *Farmateka*, 16, 73-76. [in Russian].
12. Gennari L., Merlotti D., Valenti R., Ceccarelli E. et al. (2012). Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*, 97, 1737–1744.
13. Zhou Q., Zhu L., Zhang D., Li N., et al. (2016). Oxidative Stress-Related Biomarkers in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Dis*

- Markers.*, Retrieved from:
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7067984>
14. Zaytseva O.V., Shandarenko S.H., Velykyy M.M. (2015). Vplyv nitrozatyvnoho stresu na mineral'nyy metabolizm kistkovoyi tkanyny shchuriv za umov alimentarnoho osteoporozu [Influence of nitrosatitative stress on the mineral metabolism of bone

tissue of rats under conditions of alimentary osteoporosis]. *Medychna ta klinichna khimiya*, 17, 1, 5-11. [in Ukrainian].

(received 14.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 14.11.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

**L. I. Hrebenyk,
O. Yu. Smirnov,
O. O. Prykhodko,
L. O. Primova,**
*Sumy State University, 2
Rimskogo-Korsakova Str., Sumy,
Ukraine, 40007*

ESTIMATION OF PBL TECHNOLOGY BY MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON THEIR LEARNING STYLE

The article presents the results of an empirical study in which a search was made for the correlation between learning styles of students and their attitude to two types of learning: traditional for Medical institutions of Ukraine and problem-based learning (PBL). This study was conducted among second-year students of Medical Institute of Sumy State University by using questionnaires. For comparative estimation of learning systems, authors developed special questionnaire that estimates psycho-emotional comfort, organization of learning process, student's role in the learning process, students' vision of the teacher's role, and the choice of the teaching system as optimal. Students of different learning styles ("activists", "theorists", "reflectors", and mixed styles) have been established to perceive different teaching methods (traditional versus PBL) differently. Reflectors and Activists (as leading learning styles, 45.1 % and 19.6 %, respectively) give more positive estimation of learning process organization in PBL system compared to traditional system than Theorists (11.8 % of students). In general, students of all learning styles appreciated PBL as an additional educational innovation that improves the practical component of higher medical education based on traditional approaches to teaching. This can be explained by the fact that organization of PBL lessons meets the demands of all learning styles. The possibility to introduce 50 % of PBL study lessons into the curriculum of students' training in Medical Institute has been supported by the majority of students.

Keywords: problem-based learning, learning styles, higher medical education.

Corresponding author: *o.smirnov@med.sumdu.edu.ua*

Резюме

**Л. І. Гребеник,
О. Ю. Смірнов,
О. О. Приходько,
Л. О. Прімова,**
*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

ОЦІНЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ PBL СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХНЬОГО СТИЛЮ НАВЧАННЯ

У статті представлені результати емпіричного дослідження, в якому був проведений пошук кореляції між стилями навчання студентів і їх ставленням до двох типів навчання – традиційного для медичних освітніх закладів України і проблемного навчання (PBL). Дане дослідження було проведено серед студентів-другокурсників Медичного інституту Сумського державного університету за допомогою анкетування. Встановлено, що студенти різних стилів навчання («активісти», «теоретики», «мислителі») сприймають різні методики навчання (традиційне на противагу PBL) по-різному. В цілому, студенти всіх стилів навчання оцінювали PBL як додаткову освітню інновацію, яка покращує практичну складову вищої меди-

чної освіти, що базується на традиційних підходах до навчання.

Ключові слова: проблемне навчання, стилі навчання, вища медична освіта.

Резюме

**Л. И. Гребеник,
О. Ю. Смирнов,
О. А. Приходько,
Л. А. Примова,**

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИИ PBL СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ СТИЛЯ ОБУЧЕНИЯ

В статье представлены результаты эмпирического исследования, в котором был проведён поиск корреляции между стилями обучения студентов и их отношением к двум типам обучения – традиционному для медицинских образовательных учреждений Украины и проблемному обучению (PBL). Данное исследование было проведено среди студентов-второкурсников Медицинского института Сумского государственного университета с помощью анкетирования. Установлено, что студенты разных стилей обучения («активисты», «теоретики», «мыслители») воспринимают разные методики обучения (традиционное в противовес PBL) по-разному. В целом, студенты всех стилей обучения оценивали PBL как дополнительную образовательную инновацию, которая улучшает практическую составляющую высшего медицинского образования, основанного на традиционных подходах к обучению.

Ключевые слова: проблемное обучение, стили обучения, высшее медицинское образование.

Автор, відповідальний за листування: o.smirnov@med.sumdu.edu.ua

Introduction

Modern society development provides for the use of efficient instruments to improve all sectors of human life. According to our point of view, this concerns education, the primary goal of which is to solve problems on supplying of highly qualified personnel that can sustain and accelerate progressive tendencies. Ukraine, that has taken the road of the European course of development, sharply experience the need for effective placement of personnel in politics, economy, education, medicine, etc.

Scientific, methodological, and organizational changes, which have recently taken place in the system of higher medical education in Ukraine, are caused by the necessity to reform doctors' training according to the level of that in the developed countries. The usage of modern teaching technologies and techniques together with preservation of long standing positive experience of teaching in higher medical educational institutions in this country, allows improving the quality of educational services considerably. Search for innovative teaching technologies becomes possible due to participation of higher educational institutions in international projects and programmes, which create conditions for use of experience of leading European universities.

Problem based learning (PBL) is well-known all around the world as an efficient method that has been actively used for more than 50 years in many countries to train specialists in various spheres of public life [1]. Due to European Union assistance and support of the implementation of modern technologies in teaching programmes of Eastern Europe universities in the last few years, PBL technology became an available pedagogical innovation for Ukrainian medical higher educational establishments. As for Medical Institute of Sumy State University (SSU) (Ukraine, Sumy), the participation in implementation of the educational project Tempus "Introduction of innovative teaching strategies in medical education and the development of the international network of national training centers" allowed joining in the international experience of PBL use in the course of doctors'-to-be training.

This project participation provided for creation of conditions required for PBL integration into Medical Institute curricula during three semesters involving two groups of students starting with the second year of studying. PBL approach integration was done by introduction of lessons based on standard clinic situations (cases), which made up 25 % of curriculum for the second-year students. Cases used were thoroughly developed, approved

for usage at lessons with PBL and successfully tested at St. George University (Great Britain) during last 5–10 years.

Implementation of PBL methodology for teaching subjects of medical profile and the research of students' perception of the new pedagogical approach have proved the necessity of comparative analysis of a traditional learning system and PBL taking into account students' individual preferences. A point of view that an optimal use of any pedagogical innovation (including PBL) requires allowing for individual individual psychological features is not a new one [2]. Preliminary studies demonstrated that learning with the use of PBL is a complex process, which must take place with due account for various factors that ensure its effective implementation [3].

A comparative analysis of medical students' work at PBL study lessons and traditional study lessons at SSU proved the necessity of more detailed consideration of the possibility to taking into account individual student's learning style with further usage of these data in an implementation of this pedagogical practice innovation. As repeatedly emphasized, a learning style is a dominant approach that determines efficient mastering the information [4]. This fact is maintained by the existence of a great number of methods that allow determining individual preferences of certain learning style for an efficient professional development.

At present, a designation of an effective PBL method use is a relevant issue for Higher Medical School of Ukraine. We think that professional implementation of a method, which is totally new for this country and is not supported by pedagogical traditions of a secondary school, is possible under condition of allowance for different factors, especially for a medical student's learning style. Our point of view is explained by the fact that it is learning style consideration that will allow effective using all benefits of PBL strategy in separate students' groups with proper tendencies in perception and processing of information.

The aim of our research is to analyze students' work during the first year of PBL technology integration into Medical Institute of SSU curriculum and the estimation of their attitude to the pedagogical innovation taking into account a learning style that can allow finding forms and approaches for the implementation of this pedagogical technology into the teaching process.

Materials and Methods

In order to study the pedagogical experience of PBL implementation, an empirical research was used that is based on continuous observation and questionnaire survey in 4 groups of second-year students (51 persons) that studied in accordance with the experimental curriculum, which provided for integration of PBL lessons into the traditional system of doctors training in Medical Institute of SSU.

In PBL study lessons, students learnt 35 clinic situations (cases) that were kindly provided by St George University (Great Britain) according to Tempus terms. After studying of each case, students discussed results of their work, expressed their point of view as to the case content and organization of teaching process during the preparation for the lesson, share personal impressions with other students about their teamwork and its efficiency. Moreover, tutors organized lectures-conferences every semester where students, who study in accordance with the experimental programme, could estimate student's and teacher's role in PBL system and share on their vision of such the role. The key forms of information presentation were students' oral and stand reports. The results of the discussions were recorded by tutors that allowed paying attention to aspects of comparative analysis of these two pedagogical strategies that are important for students.

The integral estimation of efficiency of PBL integration into the teaching process was formed during the 3rd and 4th semesters of two academic years (2014/2015 and 2015/2016) by means of monitoring of students' work in PBL study lessons, which was performed by tutors.

Students' poll by using of two questionnaires was carried out in this research. The first form used at the beginning of the implementation of PBL pedagogical innovation was based on the Learning Styles Questionnaire (LSQ), which was proposed by P. Honey and A. Mumford for estimation of individual peculiarities and preferences in choosing forms and methods of professional learning [5].

The second students' poll was carried out after cases study at the end of the first year and was based on the questionnaire "The Comparative Estimation of Learning Systems – CELS" (Table 1). CELS questionnaire was developed by the authors of this article with due account taken of earlier established key aspects of students' estimation of two pedagogical approaches (PBL and traditional learning).

Table 1 – The Questionnaire of the Comparative Estimation of Learning System (CELS)

<i>Characteristic indicator for estimation</i>		<i>Score on a 5-point scale</i>	
		Traditional learning	PBL
I. Psycho-emotional comfort			
1	Interest to the process		
2	Environment comfort		
3	Absence of emotional suspense		
4	Absence of pressure from people around you		
5	Satisfaction of the result		
6	Awareness of the own success and intellectual capability		
7	Absence of fear to make a mistake		
II. Organization of learning process			
8	Working rhythm during a lesson (taking into account the time required for solving problems)		
9	Informational fullness (scope of obtained and processed information)		
10	Dynamics of the learning process and diversity of solved problems		
11	Practical orientation of the tasks		
12	Exactingness to the final result		
13	Methodical base of preparation for lessons		
14	Scope of solved tasks		
15	Keep up an interest to the educational process during the lesson		
16	Novelty of lesson form and content		
III. Student’s role in the learning process			
17	Possibility for self-expression and taking the initiative		
18	Development of team skills		
19	Development of communicative skills		
20	Development of creative thinking		
21	Interest in the process		
22	Activation of thinking		
23	Depth of received knowledge		
24	Systematic nature of received knowledge		
25	Practical use of obtained knowledge		
26	Survival potential of obtained knowledge		
27	Awareness of the necessity of obtained information		
28	Motivation for preparation for lessons		
IV. Teacher’s role in the learning process			
		Necessity (without double estimation)	Tradition- al learning
29	Directing and organizing role		PBL
30	Role as a source of new information		
31	Encouragement for learning		
32	Exactingness for learning		
33	Supervisory role		
V. Psycho-emotional aspect of student-teacher relationship			
34	In the “student-student” system		
35	In the “student-teacher” system		
Total			
VI. Answer the question: “Which learning system in Medical Institute would you prefer?”			
Traditional system			
PBL			
Integration of PBL into traditional system (____ %)			
Give reasons for your answer:			

The main goal of creation of the second questionnaire was psychological and pedagogical estimation of students' readiness to consider PBL as an efficient innovation that can be integrated into the traditional system or be an independent methodological basis for specialists' training in Higher Medical Institutions in Ukraine. The CELS questionnaire consists of five blocks, each having characteristic indicators that were chosen as basic estimation criteria for learning system. Students scored learning systems on a 5-point scale, where 5 is the maximum point that characterizes the most positive result. For the majority of students such scale is simple, traditional and well-understandable for result estimation. The respondents were offered to estimate both a traditional and innovative PBL system according to different criteria. The first set of questions estimates psycho-emotional comfort, the second one estimates organization of learning process, the third – student's role in the learning process. In the 4th bloc of questions, students could express their own vision of the teacher's role based upon existing needs in leaning ("the necessity"). Estimation of "the necessity" (without double estimation) was ranged from 1 to 5, where the maximum point denoted the highest priority. Total result of all characteristic indicators in the first 5 blocks of questions was obtained by summation of points for each pedagogical strategy. The last 6th bloc of questions provided the choice of the teaching system that is optimal for students who learn subjects of the medical profile. Moreover, the respondents were offered to explain their personal point of view in this bloc.

Statistical analysis was carried out by Van der Waerden's non-parametric criterion according to G. Lakin [6].

Results and discussion. For more detailed analysis of the prospects of PBL implementation in Higher Medical schools in Ukraine, authors' research provided: 1) determination of individual tendencies to learning among students; 2) analysis of estimation of learning systems (traditional and PBL) after the experience of the first year of implementation of PBL lessons; 3) search for association between learning style and personal attitude to pedagogical approaches to the organization of learning process (traditional and PBL).

The well-known fact is that functioning of any pedagogical approach to learning is guaranteed by existence and cooperation of two sides: a teacher, who teaches, and a student, who studies. In comparison to traditional learning process, a teacher in PBL works in such conditions, when the focus is shifted

from assimilation of considerable body of information within one subject to a multidisciplinary approach to studying the material, which is based on a certain clinical situation. Moreover, a student must be directed and motivated to an individual search for problem solution, taking into account the necessity of an efficient work of the whole student's group.

Learning, which is based on the solving problems, is recognized as an efficient tool for assimilation of information and its transformation into certain actions [7]. Organization of PBL study lessons uses elements of "forward-looking learning" that is based on stimulation and development of mental activity directed at an individual knowledge acquisition under conditions of responsibility for the process during team work at a problem. Hence, on the contrary to the traditional learning system, a teacher in PBL is no longer a carrier and a transmitter of some new information. A "navigation" work of a teacher comes to the foreground; this work is aimed at enhancement of students' motivation for thorough acquisition of knowledge that can ensure specialist's competitiveness in his future career.

Adoption of any new educational technology should take into account abilities and interests of those, who are interested in getting educational services. Students, who study according to the traditional system, are accustomed to it through secondary school. They fully understand that a teacher must present the information and create conditions for its assimilation and maximal "survival". Under the conditions of a unified system of learning, students' individual psycho-emotional features and preferences can't fully be taken into account. The necessity of students' adaptation to pedagogical system, which is traditionally proposed in higher educational establishments, is seen as a result of non-alternative approach to the choice of a way of knowledge acquisition.

Nowadays, when regulation of information flow comes to the foreground, the development of pedagogical science provides for search of new non-traditional approaches to learning and their efficient use. According to our point of view, designing, approbation, implementation and development of PBL method should be seen as one of the modern tendencies of progressive methodological approaches to experts' training.

It should be noted, that under conditions of domination of traditional approaches to teaching in a certain cultural environment, when the participants of the pedagogical process know and agree with "game rules", the implementation of pedagogical innova-

tions must pass certain stages to prove its viability. European Union grant support of PBL experimental approbation in Ukraine is a true step for such PBL implementation into the system of Ukrainian doctors' training in compliance with the European educational standards.

Due to framework agreement on the international grant project Tempus, Medical Institute of Sumy State University got a unique chance to be one of the participants of methodologically considered, well-planned, thoroughly elaborated pedagogical experiment on PBL integration into the syllabus of doctors' training on the specialty "General Medicine". One year experience of project tasks fulfillment allowed teachers to get invaluable professional experience, to learn and to analyse the procedure of PBL method implementation under real conditions of Ukrainian higher medical education. Due to the research, it became possible to draw the first conclusions as to prospects of active introduction of the innovation into the educational process.

It is well-known that thorough analysis of the innovation procedure is not enough for the implementation of new methodological approaches into education process. We think that prognostication of perception of new pedagogical approaches by students and efficient use of such approaches in studying are important key priorities during implementation of innovative technologies.

Inclusion of PBL lessons with case studies into Medical Institute curriculum, the basis of which is traditional education, gave the possibility to study correlation between students' perception of two pedagogical methods and their inclination to a certain learning style. We share the point of view that an efficient measuring tool of any research, aimed at studying people's points of view on various phenomena, is a poll [4]. That's why to estimate personal features of information perception and processing, the LSQ survey was carried out at the beginning of the academic year among second-year students who were chosen at random for the experimental programme with integration of PBL lessons. In spite of the great amount of authoritative approaches to learning style estimation, a questionnaire, that is based on the Kolb's concept [8] interpreted by P. Honey and A. Mumford (LSQ questionnaire) [5], is the most popular one in the sphere of specialists' professional training, since it takes into account real dispositions of a person [5; 9; 10]. Moreover, the bibliography analysis of LQS usage has proved, that influence of the learning style on students' results is a relevant issue and is considered to be dynamic

characteristics that changes in accordance with existing circumstances [11].

The results of our LSQ questionnaire correspond to literature data in percentage distribution of learning styles among group of junior students (51 persons). We revealed two leading learning styles: Reflectors (23 persons, or 45.1 %) and Activists (10 persons, or 19.6 %). Tendency to other two styles was observed among smaller number of students: Theorists – 6 persons, or 11.8 %, and Pragmatists – 2 persons, or 3.9 %. A small percentage of students didn't have any distinct learning style and was categorized to mixed styles ("Reflectors + Activists" – 4 persons, "Reflectors + Theorists" – 3 persons, and other types, total of 19.6 %). As a rule, junior students choose an introvert strategy in learning that is characterized by observation and analysis. That's why, from our point of view, Reflectors-students were dominant in this sample of respondents (45.1 %). It is known that professional motivation of senior students gradually grows and they become show a tendency to implement ideas and theoretical hypotheses into practice. This fact was proved in our research – second-year students, who prefer Pragmatists learning style, were shown to constitute a small group (3.9 %). According to the number of respondents in Activists, Reflectors, Theorists and Pragmatists groups, the analysis of correlation between learning style and the estimation of advantages of a learning system became possible only for the first three mentioned groups.

Attitude of students with different learning styles to traditional education and PBL was evaluated by using a Learning System Estimation Questionnaire – LSEQ (Table 2).

Table 2 represents students' responses from section VI of CELS, where they gave proof of their point of view regarding the possibility of integration of a new pedagogical approach into the traditional system of learning. It is known that the student's point of view allows increasing the objectivity of estimation organization and efficiency of learning process as well as taking into account all positive and negative aspects [12]. During estimation of positive sides of PBL learning, respondents emphasized on more comfortable atmosphere at case study lessons (Table 2, for PBL: items 5, 8–10, 13–15). We believe the advantage of PBL system in this context can be explained by the authoritarian type of organization of traditional lessons, where a teacher is the person who always has the last word. In CELS, students pointed out the absence of a certain freedom during traditional study lessons (Table 2, for traditional learning: item 13).

Table 2 – Positive and negative aspects of learning in two learning systems from students points of view (according to grounds of their personal opinion on the PBL integration in section VI of CELS)

<i>Traditional System</i>		<i>PBL</i>	
Positive aspects			
1	Traditional system gives sound basic medical knowledge / gives wide base of theoretical knowledge	1	PBL allows to use obtained theoretical knowledge according to practical situation, “it is interesting to use obtained knowledge”
2	Traditional system has wider choice of subjects, which enrich with knowledge	2	PBL stimulates to learn theory
3	Traditional system creates conditions for more deliberated and professional approach to practice learning	3	PBL gives skills to combine knowledge from different subjects
4	Estimation system stimulates leaning	4	PBL develops thinking, teaches logical thinking
5	Traditional system is more informative, controlling and demanding	5	More interesting learning of subjects
6	Traditional system has more effective control of knowledge and its quality	6	PBL makes forms of learning more diverse
7	Traditional system has better developed method of information presentation	7	PBL is closer to life
8	Traditional system is more oriented at the final result of knowledge obtaining	8	PBL makes lessons more interesting, facilitates retention of knowledge in memory
9	Traditional system allows thorough learning of each subject separately	9	PBL gives more space for thinking and thoughts expression
		10	PBL gives more possibility for self-expression
		11	PBL makes possible to study the issue at different angles
		12	Learning occurs at more comfortable emotional environment
		13	Absence of fear of making a mistake; a mistake has no negative consequences
		14	PBL forms skills of team work
		15	Mutual friendly relationship with a teacher, less emotional stress
		16	PBL is an interesting experience of familiarization with the world system of higher medical education
		17	It's interesting to feel themselves as good diagnosticians at junior courses
		18	PBL gives skills to get answer in the presence of minimal information and knowledge
		19	PBL allows systematize obtained theoretical knowledge better
Negative aspects			
10	Theory is more distanced from practice	20	Motivation to learning, based on case studies only, is weak
11	Absence of understanding for what purposes the theoretical material that is studied could be necessary	21	Less volume of studied information
12	Students study subjects that are not directly related to future profession	22	Requirements for getting solid theoretical knowledge are less
13	Traditional system limits possibilities to use freedom in communication and activity	23	PBL doesn't correspond to realities of students' attitude to learning
		24	It is difficult to study because of lack of basic medical and biological notions
		25	Student's freedom in learning and small teacher's control influence knowledge quality negatively
		26	PBL may be useful at senior courses, when students have certain base knowledge
		27	PBL can't be used as an independent system because of socio-cultural and educational traditions in Ukraine
Traditional system gives solid theoretical knowledge, PBL allows to use it efficiently according to certain clinical situations.			
Conclusion: “A skillful combination can give a better result”.			

The results of the survey (average points) are given in Table 3; students that belong to categories Pragmatists, Reflectors + Activists, Reflectors + Theorists and other combinations were excluded because of their small number. The difference in

obtained data as to PBL system and traditional learning was estimated according to Van der Waerden’s non-parametric criterion (detailed calculations are not given).

Table 3 – Comparing of traditional system of learning (TSL) and PBL system by students of different categories

Reflectors			Activists			Theorists		
TSL	PBL	<i>p</i>	TSL	PBL	<i>p</i>	TSL	PBL	<i>p</i>
Estimation of psycho-emotional comfort								
24.0	31.4	< 0.01	20.5	30.6	< 0.01	24.3	31.8	< 0.05
Estimation of organization of learning process								
30.7	38.7	< 0.01	31.0	37.5	< 0.01	33.2	38.5	< 0.05
Estimation of the student's role								
43.3	52.2	< 0.01	41.1	49.5	< 0.01	44.3	51.5	< 0.05
Estimation of the teacher's role								
19.0	19.5	> 0.05	20.5	18.2	> 0.05	21.3	19.7	> 0.05
Estimation of psycho-emotional aspect of individual relationships between teachers and students								
7.5	9.1	< 0.01	7.4	9.6	< 0.01	6.8	8.5	> 0.05
Estimation of traditional and PBL learning systems according to total scoring								
124.5	150.9	< 0.01	120.5	145.4	< 0.01	129.9	150.0	> 0.05

Table 3 demonstrates that students of three learning styles (Reflectors, Activists, and Theorists) prefer the PBL system from the point of view of psycho-emotional comfort. The respondents estimated positively the emotional component of PBL study lessons that is justified not only by the total positive estimation in section I of CELS (psycho-emotional comfort). Statistical calculation of general estimation of psycho-emotional comfort at PBL and traditional lessons showed that Reflectors and Activists prefer the innovative approach (difference is statistically significant even at 1 % degree of certainty) in comparison to Theorists (difference is significant only at 5 % degree of certainty). We think that this fact can be explained by some peculiarities of Theorists’ approach to learning. Students who work in groups at PBL lessons have to express their thoughts and share impressions but it is not a subjective necessity for Theorists’ style; they, on the contrary, have tendency to contradict such a necessity.

All categories of students estimated positively the organization of teaching process at PBL lessons compared to traditional system. We haven’t found any significant differences among Reflectors, Ac-

tivists and Theorists. From our point of view, this can be explained by the fact that organization of PBL lessons meets the demands of all learning styles. For Reflectors, it is the time that is necessary for analysis, thinkings, and estimation. For Activists, there is the possibility to share their impressions (without any restrictions), to get experience in a new activity. Well-structured PBL lessons and the possibility to present theoretical grounding of some clinical cases make this new pedagogical approach interesting for students, who belong to Theorist learning style. Moreover, all student categories pointed out that practical approach of case-oriented study lessons influence positively on their learning. It is maintained by the comparative analysis of students’ points of view on traditional and PBL systems, as given in Table 2 (for PBL: items 1, 17, 19; for traditional system: items 10–12).

A detailed statistical analyses showed that Reflectors and Activists give more positive estimation of learning process organization in PBL system compared to traditional system (difference is statistically significant even at 1 % degree of certainty) than Theorists ($0.01 < p < 0.05$). We believe that it can be explained by the fact that Theorists, when

make hypotheses and assumptions, feel themselves more sure if they have a solid theoretical knowledge base. Organization of PBL tutorial sessions is done in such a way that students can start analyzing a clinical situation without certain theoretical knowledge. Lack of information is a motivating factor that stimulates each student to set oneself the task of finding the ways of problem solving that is possible only after study of theory. Students who are used to the traditional vector in studying “from theory to practice” may feel discomfort when incomprehensible practical issues become “motivators” for learning the theoretical material. Such conclusion is based on students’ points of view in section VI, CELS (Table 2, for traditional system: items 1–0; for PBL: items 20–22, 24–26).

Moreover, for the majority of Ukrainian students, a traditional strong motivation stimulus to study is the system of control and knowledge estimation. Students pointed out that interest to learning can’t be the dominant factor that can guarantee high knowledge quality (Table 2, for traditional system: items 4–6; for PBL: items 20, 23, 25, 27).

During the analysis of comparative estimation of PBL and traditional system in section CELS “Student in the learning process” (Table 3) for Reflectors, Activists and Theorists, similar regularities were revealed as in the previous sections (“Psycho-emotional comfort” and “Learning process organization”). High estimation of the innovative system by respondents of all styles of learning is explained by the fact that students are under conditions at PBL study lessons, which are close to modern tendencies in the society. They have more possibility for the expression of their personal point of view that, in created environment, has no “breaks” for creativity and searching for correct answers in far parts of one’s mind. Students are more sure of demonstrating their individuality. This fact was constantly pointed out by tutors, who could analyse students’ behaviour at traditional and PBL lessons. Students, who were outsiders at traditional study lessons, were very active at PBL sessions and impressed with their ability for analytical thinking and quick search for solutions.

Table 3 illustrates the fact, that all students, especially Activists and Theorists, estimate highly a teacher’s role in the traditional system.

The analysis of rating in items 29–33 of CELS (“A teacher in the learning process”), which was done by students to express their own need in teacher’s functions (“necessity”), demonstrated some differences for three learning styles. Thus,

77 % of Reflectors-respondents consider a teacher, in the first place, as “a source of new information”. The second important function of a teacher for this students’ learning style is considered to be “directing and organizing role” – 50 % of respondents expressed this point of view. In contrast to reflectors, 60 % of Activists put “directing and organizing role” of a teacher at the first place. They consider a teacher’s role as “the source of new information” is important but secondary – 50 % of respondents put this function at the second place. For 50 % of Theorists, a teacher’s role as “the source of new information” was important in teaching process.

We believe the obtained results prove the existence of stereotypes in relationship “teacher-student” and the requirements to a teacher from the part of students, that are conditioned by domination of traditional educational system starting in the secondary school. It is the traditional organization of the teaching process that impedes students’ perception of a new teacher’s role, proposed by PBL. Students are used to be passive in learning and consider themselves as those, who must be taught. They think the teacher exists for giving information and creating such conditions for knowledge control that force them to study. From our point of view, only methodological changes in traditional system with the introduction of many elements of problems may stimulate students to active learning and shift them from the position “I am taught” into the position “I learn”. Only then a student will be able to estimate an organizing and directing role of a teacher’s as well as his skills to induce new information search and to give reasons for learning.

Table 3 also demonstrates high estimation by Reflectors and Activists of psycho-emotional relations between students and teachers at PBL lessons. We believe that PBL gives the possibility for mentioned learning styles to develop rapport and to hear other points of view, feel cooperation and unity in a team, get kind teachers. As for Theorists, the difference in estimation of relations in systems “student-student” and “student-teacher” for PBL and traditional system was similar but statistically doubtful ($p > 0.05$) because of small number of students in this category.

The overall estimation of two learning systems according to all CELS items demonstrated the advantage of PBL for such learning styles as Reflectors and Activists – an innovative system wins ($p < 0.01$). For Theorists, such advantage is not apparent due their small number ($p > 0.05$).

In CELS questionnaire, students also answered the question “Which learning system in Medical Institute would you prefer?” with such options as “traditional system”, “PBL” and “PBL integration into the traditional system” (writing possible percentage of integration). An average percentage of PBL integration into traditional system was approximately the same among Reflectors (50.9 %), Theorists (50.0 %) and Activists (49.0 %); the difference between them in all pairwise comparison according to Van der Waerden’s criterion was not statistically significant ($p > 0.05$), which can be explained by

Conclusions

The experimental programme of PBL integration into the curriculum of SSU Medical Institute, which is based on the classical principles of traditional training of medical students, has proved the necessity to introduce innovative pedagogical technologies that are professionally oriented. Students who participated in this programme took new pedagogical approach positively and could estimate all benefits and drawbacks of PBL technology. The possibility to introduce 50 % of PBL study lessons into the curriculum of students’ training in Medical Institute has been supported by the majority of students.

Search for association between students’ learning style and tendency in choosing traditional or PBL system hasn’t revealed a reliable result that could be used for making unified recommendations as to organization of teaching process according to

Acknowledgments

The research was supported by a grant project Tempus “Introduction of innovative teaching

large spread in values in each category and a small number of students in each group.

The obtained results demonstrate general positive estimation of a new innovative system by students of all three learning styles after a year of experience in an experimental programme in Medical Institute. Students consider PBL integration into the traditional teaching system as a real possibility to improve practical focus of medical education and to join world experience of introduction of modern progressive pedagogical technologies.

students’ preferences. Nevertheless, we can claim that Reflectors and Activists welcomed this pedagogical innovation.

In general, students in experimental groups that belong to Reflectors, Activists, and Theorists learning styles, pointed out PBL system as an additional tool for implementation of theoretical knowledge, which was gained at traditional study lessons, for solving practical clinical tasks. We attribute the obtained results with peculiarities of socio-cultural environment and traditions of education system organization in Ukraine, which start in the secondary school.

The experimental programme, which was introduced in SSU due to the European Tempus project, allows improving considerably the technology of medical students’ training in Ukraine in accordance with modern tendencies and requirements in higher education.

strategies in medical education and the development of the international network of national training centers” (530519-TEMPUS-1-2012-1-UK-TEMPUS-JPCR).

References (список літератури)

1. Bokey L, Chapuis PH, Dent OF. Problem-based learning in medical education: one of many learning paradigms. *Med. J. Aust.* 2014;201(3):134–136.
2. Dolmans D, Gijbels D. Research on problem-based learning: Future challenges. *Med. Educ.* 2013;47:214–218.
3. Imafuku R, Kataoka R, Mayahara M, Suzuki H, Saiki T. Students’ experiences in interdisciplinary problem-based learning: A discourse analysis of group interaction. *Interdiscipl. J. Problem-Based Learning* 2014;8(2):1–18.
4. Milan K. How do my students study? An analysis of students’ of educational disciplines favorite learning styles according to VARK classification. *Procedia – Social Behavioral Sciences* 2014;132:384–390.
5. Honey P, Mumford A. *The manual of learning styles*. 3rd Ed. Berkshire: Peter Honey Publication, 1992. 94 p.
6. Lakin GF. *Biometrika* [Biometrics]. 4th Ed. Moscow: Vysshaya shkola, 1990. 352 p.
7. Hung YH, Chang RI, Lin CF. Hybrid learning style identification and developing adaptive problem-solving learning activities.

- Computers in Human Behavior* 2015;55(Part A):552–561.
8. Kolb DA. *Experiential Learning: Experience as the source of learning and development*. 2nd Ed. NJ: Pearson Education, 2014. 416 p.
 9. Duff A, Duffy T. Psychometric properties of Honey & Mumford's Learning Style Questionnaire (LSQ). *Personality Individual Differences* 2002;33(1):147–163.
 10. Loo R. Kolb's learning styles and learning preferences: Is there a linkage? *Educ. Psych.* 2004;24(1):99–108.
 11. Felder RM, Felder GN, Dietz EJ. The effects of personality type on engineering student performance and attitudes. *J. Engr. Education* 2002;91(1):3–17.
 12. Tang HE, Alif FI, Noor ES. Students' perception: Student feedback online (SuFO) in higher education. *Procedia – Social Behavioral Sciences* 2015;167:109–116.

(received 27.10.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 27.10.2018, опубліковано 25.12.2018)

Abstract

V. M. Chumakov,
O. L. Sytnik,
M. S. Lyndin,
Sumy State University, 2,
Rimskogo-Korsakova Str., 40007
Sumy, Ukraine

CHEMICAL VAGOTOMY IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

According to modern conceptions, acute pancreatitis is a multifactorial disease with complex multicomponent pathogenesis. Regardless of the improvement of surgical treatment, mortality in complicated forms of acute pancreatitis is from 25 to 85 % according to different studies without a significant downward trend.

The purpose of the research is to investigate the dynamic of morphological changes in the pancreas after chemical vagotomy at acute experimental pancreatitis in rabbits.

Materials and Methods. The experiment was carried out with 55 rabbits – males with a weight of at least 3.0 kg. Induction of acute pancreatitis was provided by laparotomy, ligating of the pancreatic duct and 5 injections of solution with pharmaceutical bile and trypsin to the parenchyma of all parts of the pancreas in dose 0.4–0.5 ml/kg [9, 10]. For the purpose of performing chemical vagotomy in animals of the main group paraesophageal space was infiltrated with a 30 % solution of ethyl alcohol in dose 1.5–2 ml. After 14 days of the experiment, the animals from both groups underwent a programmed relaparotomy with autopsy of material from pancreas for the further morphological investigation.

Results. The pathomorphological changes in pancreas in the modeling of the acute pancreatitis demonstrate significant inflammatory changes with the development of subtotal and total pancreatic necrosis. Based on the morphological investigation, it was found, that in the comparison group the pathomorphological picture of subtotal and total pancreatic necrosis with destruction > 50 % of parenchyma is significantly more frequent than in the main group ($p < 0.05$).

Conclusion. As a result of the experiment, it allows to consider that chemical vagotomy as an additional method that can improve the efficacy of treatment of acute pancreatitis. Further study is required to develop the minimally invasive technique of chemical vagotomy with subsequent introduction into clinical practice in order to improve the direct results of treatment of patients with acute pancreatitis

Keywords: acute pancreatitis, pathomorphology, chemical vagotomy, modeling, experiment.

Corresponding author: triftonte@gmail.com

Резюме

В. М. Чумаков,**О. Л. Ситнік,****М. С. Линдін,***Сумський державний**університет, вул. Римського-**Корсакова, 2, м. Суми, Україна,**40007***ХІМІЧНА ВАГОТОМІЯ ПРИ МОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

В даному дослідженні представлені морфологічні дані, що відображають динаміку змін в підшлунковій залозі при використанні хімічної ваготомії після моделювання гострого панкреатиту у кролів. Експеримент виконано на 55 кролях – самцях з масою не менше 3,0 кг. Індукцію гострого панкреатиту виконано шляхом перев'язки панкреатичної протоки та виконання 5 ін'єкцій розчину фармацевтичної жовчі та трипсину в паренхіму усіх відділів підшлункової залози у дозі 0,4–0,5 мл/кг [9, 10]. Тваринам основної групи з метою хімічної ваготомії у параезофагеальну клітковину абдомінального відділу стравоходу було інфільтровано 1,5–2 мл. 30 % розчину етилового спирту. На 14-ту добу проведення експерименту тваринам обох груп було виконано програмовану релапаротомію та забір аутопсійного матеріалу підшлункової залози для подальшого морфологічного дослідження. Використовувалися непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Пірсона (χ^2) з поправкою Йейтса, точний двосторонній критерій Фішера. Обчислення проводилися з використання таблиць спряженості 2×2. Рівень статистичної значущості вважали достовірним за умови $p < 0,05$. Патоморфологічні зміни підшлункової залози при моделюванні гострого панкреатиту проявляються значними змінами запального характеру з розвитком субтотально-тотального панкреонекрозу. Хімічна ваготомія при модельованому гострому панкреатиті на тваринах-кролях знижує вірогідність розвитку субтотально-тотального панкреонекрозу з ураженням > 50 % паренхіми підшлункової залози. Проведене дослідження дозволяє розглядати хімічну ваготомію, як додатковий метод, що може покращити ефективність лікування гострого панкреатиту.

Ключові слова: гострий панкреатит, патоморфологія, хімічна ваготомія, моделювання, експеримент.

Резюме

В. Н. Чумаков,**А. Л. Ситнік,****Н. С. Линдін,***Сумський державний університет,**вул. Римського-Корса-**кова, 2, м. Суми, Україна, 40007***ХИМИЧЕСКАЯ ВАГОТОМИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАННОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

В данном исследовании представлены морфологические данные, отражающие динамику изменений в поджелудочной железе при использовании химической ваготомии после моделирования острого панкреатита у кроликов. Эксперимент выполнен на 55 кроликах-самцах с массой не менее 3,0 кг. Индукция острого панкреатита выполнялась путем перевязки панкреатического протока и выполнения 5 инъекций раствора фармацевтической желчи с трипсином в паренхиме всех отделов поджелудочной железы в дозе 0,4–0,5 мл/кг [9, 10]. Животным основной группы с целью химической ваготомии в параэзофагеальную клетчатку абдоминального отдела пищевода было инфильтрировано 1,5–2 мл. 30 % раствора этилового спирта. На 14-е сутки проведения эксперимента животным обеих групп была выполнена программируемая релапаротомия с забором аутопсийного материала поджелудочной железы для дальнейшего морфологического исследования. Использовались непараметрические методы статистического анализа: критерий Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса, точный двусторонний критерий Фишера. Вычис-

лення проводились с использованием таблиц сопряженности 2×2. Уровень статистической значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Морфологические изменения поджелудочной железы при моделировании острого панкреатита определяются значительными изменениями воспалительного характера с развитием субтотально-тотального панкреонекроза. Химическая ваготомия при моделированном остром панкреатите замедляет развитие патологических процессов в поджелудочной железе. Проведенное исследование позволяет рассматривать химическую ваготомию, как дополнительный метод, который может улучшить эффективность лечения острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, патоморфология, химическая ваготомия, моделирование, эксперимент.

Автор, відповідальний за листування: trifonte@gmail.com

Вступ

За сучасними уявленнями гострий панкреатит (ГП) – це мультифакторіальне поліетіологічне захворювання зі складним багатокомпонентним патогенезом [1]. Актуальність дослідження проблем діагностики та прогнозування перебігу ГП обумовлена тим, що, за даними мультицентрових досліджень, захворюваність на ГП складає 33,74 випадки на 100 000 населення [2], та супроводжується високим ризиком розвитку ускладнень та летальністю [3]. В Україні захворюваність на ГП становить 102 на 100000 населення [4], а показники госпіталізації та післяопераційної летальності при ГП перевищують світові значення [5].

Більшість концепцій патогенезу ГП обґрунтовані експериментальними дослідженнями на лабораторних тваринах та пов'язані з механізмами внутрішньоклітинної активації трипсиногену [6]. Експериментальні моделі ГП на лабораторних тваринах не є однозначно придатними щодо людей, проте дають можливість відтворювати та досліджувати морфологічні та патофізіологічні зміни певних фаз захворювання [7].

Важливу роль у розвитку ГП відіграє нейрогенна регуляція. Ще дослідженнями І. П. Павлова (1902) доведено, що секреція підшлункової залози (ПЗ) активується шляхом стимуляції блукаючих нервів. Ацетилхолін, що виділяється з нервових закінчень блукаючого нерва, ініціює виділення ацинарними клітинами ПЗ багатьох ферментів панкреатичного секрету. Хірургічна ваготомія істотно знижує секрецію ПЗ [8].

Метою дослідження є вивчення в динаміці морфологічних змін в ПЗ при модельованому ГП та після хімічної ваготомії.

Матеріали і методи. Експеримент проведено на 55 безпорідних кролях – самцях з масою не менше 3,0 кг. Експеримент виконувався згідно правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних правил експериментів на тваринах, затверджених I національним конгресом з біоетики» (Київ, 2001) та Комісії з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету. Усі тварини утримувалися в ізольованих клітках в умовах віварію з 12-годинним циклом освітленням при температурі 18–21°C. Експериментальне дослідження проводили в весняно-літній період.

Анестезіологічний супровід експериментального оперативного втручання проводився за наступною схемою: за 20 хвилин до операції з метою премедикації вводився атропіну сульфат 0,1 % – 0,2 мг/кг підшкірно та сибазон 0,5 % – 0,5 мг/кг внутрішньом'язево; для початкового знеболювання використовували дієтиловий ефір, надалі – кетамін 5 % – 30 мг/кг (за методикою Y. Gunerhan).

Виконувалась фіксація на операційному столі, видалення волосяного покриву з передньої черевної стінки, антисептична обробка операційного поля, лапаротомія. ГП моделювався шляхом виділення та перев'язки панкреатичної протоки прошивною лігатурою та виконанням 5 ін'єкцій розчину фармацевтичної жовчі та трипсину в паренхіму усіх відділів ПЗ у дозі 0,4–0,5 мл/кг [9, 10].

Усім тваринам, що вижили на 5-ту добу експерименту ($n = 51$), було виконано релапаротомію. Анестезіологічний супровід оперативних втручань не відрізнявся від попереднього. Тваринам основної групи ($n = 35$) з метою хімічної ваготомії було інфільтровано 1,5–2 мл. 30 % розчину етилового спирту у параезофагеальну клітковину абдомінального відділу стравоходу. Тваринам групи порівняння ($n = 16$) було ушито черевну порожнину. На 14-ту добу проведення експерименту тваринам з обох груп було виконано програмовану релапаротомію. У тварин обох груп виконано забір аутопсійного матеріалу ПЗ для подальшого морфологічного дослідження. Виведення з експерименту проводилось шляхом передозування ефірного наркозу. Померлим тваринам було виконано патологоанатомічний розтин з забором аутопсійного матеріалу для подальшого морфологічного дослідження.

Морфологічне дослідження проводилось на базі «Наукового центру патоморфологічних досліджень», кафедра патологічної анатомії, Сумський державний університет. Фіксація аутопсійного матеріалу здійснювалась в 10 % розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Проводку і виготовлення парафінових блоків здійснювали за загальноприйнятою методикою. Товщина парафінових серійних зрізів 7–9 мкм., забарвлення гематоксилін та еозин. Отримані гістологічні препарати вивчалися при збільшенні $\times 400$.

Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовували непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Пірсона (χ^2) з поправкою Йейтса, точний двосторонній критерій Фішера. Обчислення проводилися з використання таблиць спряженості 2×2 . Рівень статистичної значущості вважали достовірним за умови $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Протягом перших 72 годин з моменту моделювання ГП загинула 1 тварина. На 5-ту добу перебігу модельованого ГП загинуло ще 3 тварини. Ці 4 тварини не брались до уваги при статистичній обробці даних. Усім тваринам, що вижили ($n = 51$), було виконано релапаротомію. Макроскопічно в черевній порожнині спостерігалось скупчення невеликої кількості серозно-геморагічного ексудату з пластівцями фібрину, дилатація шлунка та тонкого кишечника, набряк паренхіми підшлункової залози, поодинокі жирові некрози та дрібноточкові крововиливи. Тваринам основної групи ($n = 35$) з метою хімі-

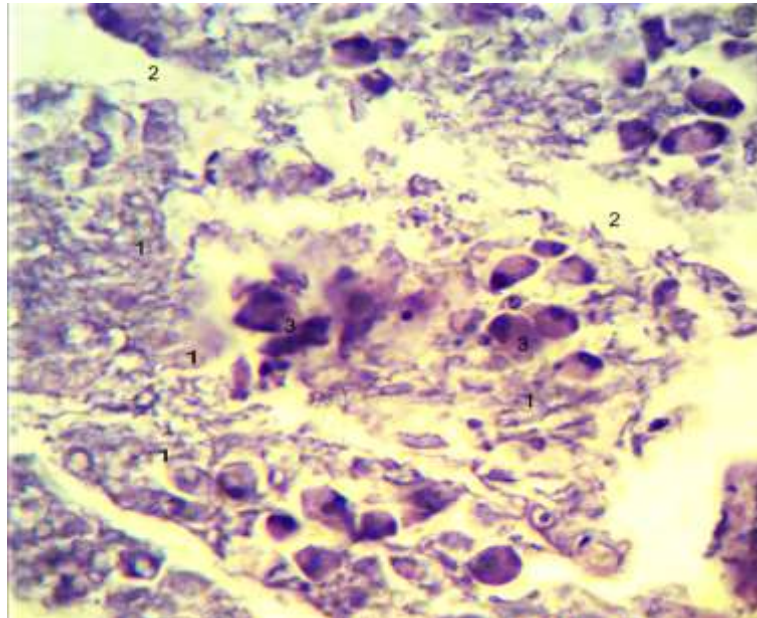
чної ваготомії було інфільтровано 1,5–2 мл. 30 % розчину етилового спирту у параезофагеальну клітковину абдомінального відділу стравоходу. Тваринам групи порівняння ($n = 16$) було ушито черевну порожнину наглухо. На 14 добу перебігу модельованого ГП загинуло 25 тварин з основної групи та 12 тварин з групи порівняння. В основній групі та групі порівняння не було виявлено статистично достовірних даних щодо зниження смертності при використанні хімічної ваготомії в умовах модельованого ГП ($p > 0,05$). Померлим тваринам було виконано патологоанатомічний розтин з забором аутопсійного матеріалу для подальшого морфологічного дослідження. Тваринам з основної групи ($n = 10$) та групи порівняння ($n = 4$), що вижили на 14-ту добу спостережень, було виконано запрограмовану релапаротомію. Макроскопічно у тварин з основної групи спостерігався виражений набряк та порушення часточкової структури ПЗ, відокремлені вогнища стеатонекрозів паренхіми ПЗ, поодинокі геморагії у ПЗ та брижі кишечника, вздуття та дилатація кишечника. Макроскопічно у тварин з групи порівняння спостерігалось значне порушення часточкової структури ПЗ, множинні вогнища стеатонекрозів та геморагій у паренхіми ПЗ, шлунка та брижі кишечника, гіперпневматоз та дилатацію кишечника. У тварин обох груп виконано забір аутопсійного матеріалу ПЗ для подальшого морфологічного дослідження. Виведення з експерименту проводилось шляхом передозування ефірного наркозу.

При морфологічному дослідженні через 5 днів моделювання ГП спостерігався значний інтерстиційний набряк паренхіми ПЗ з ознаками значних змін окремих елементів чи їх комплексів. Спостерігалось наповнення судин мікроциркуляторного русла, геморагічна імбібіція стромы ПЗ з явищами формування фібринових мікротромбів. Виражена запальна інфільтрація, наявні осередки некрозу ПЗ. Збільшувалась кількість екзокринних панкреатоцитів з пікнотичними ядрами, зустрічались без'ядерні клітини.

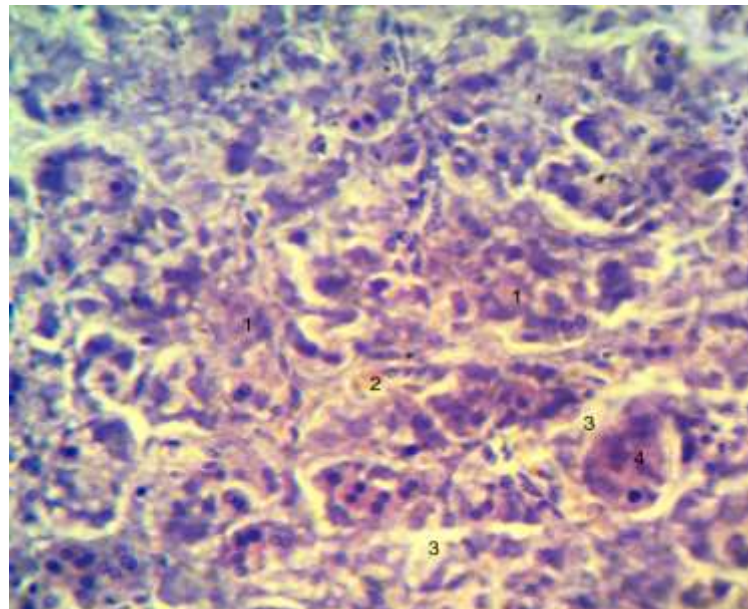
На 14-ту добу проведення експерименту у померлих тварин ($n = 12$) з групи порівняння спостерігається гістологічна картина вираженого деструктивного ураження: у 9 випадках виявлено субтотально-тотальний панкреонекроз з ураженням $> 50\%$ паренхіми ПЗ, без'ядерні клітини, відмічалась балонна дистрофія поодиноких ацинозних клітин, серед яких зустрічались клітини з пікнотично зміненими ядрами, ацинарні клітини без видимих змін. У стромальному

компоненті ПЗ виявляється виражений набряк та розволокнення строми, повнокров'я судин, розповсюджені крововиливи (мал. 1). На 14-ту добу проведення експерименту у тварин з групи порівняння, що вижили (n = 4), спостерігалась гістологічна картина поширених деструктивних змін: у 3 випадках виявлено субтотально-тотальний панкреонекроз з ураженням > 50 %

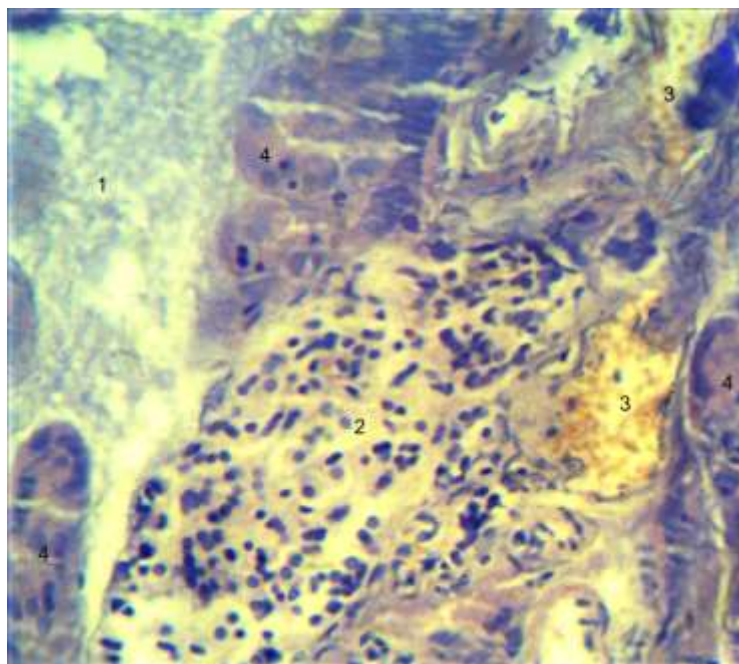
паренхіми ПЗ, без'ядерні клітини, ділянки тотального некрозу ацинарних клітин, серед яких зустрічались клітини з пікнотично зміненими ядрами, ацинарні клітини без видимих змін. У стромальному компоненті ПЗ виявляється виражений набряк та розволокнення строми, повнокров'я судин, поширені крововиливи (мал. 2).



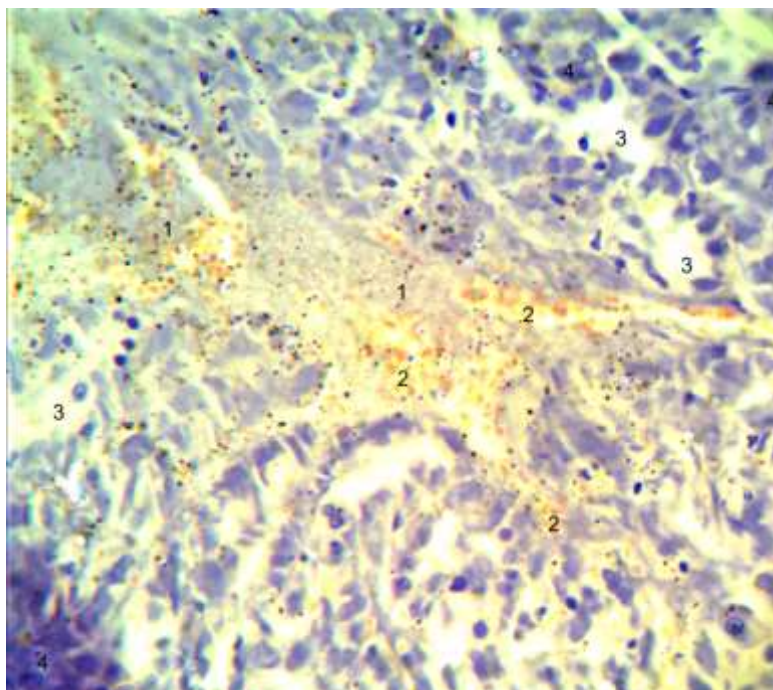
Малюнок 1 – Морфологічні зміни підшлункової залози через 14 днів після моделювання ГП (група порівняння, померлі тварини): 1 – некроз тканини ПЗ; 2 – набряк; 3 – ділянки збереженої тканини ПЗ. Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення $\times 400$.



Малюнок 2 – Морфологічні зміни підшлункової залози через 14 днів після моделювання ГП (група порівняння, тварини, що вижили): 1 – некроз тканини ПЗ; 2 – крововиливи; 3 – набряк; 4 – ділянки збереженої тканини ПЗ. Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення $\times 400$.



Малюнок 3 – Морфологічні зміни підшлункової залози через 14 днів після моделювання ГП (основна група, померлі тварини): 1 – некроз тканини ПЗ; 2 – острівцеві Лангерганса; 3 – крововиливи; 4 – ділянки збереженої тканини ПЗ. Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення $\times 400$.



Малюнок 4 – Морфологічні зміни підшлункової залози через 14 днів після моделювання ГП (основна група, тварини, що вижили): 1 – некроз тканини ПЗ з явищами початкового фіброзу; 2 – крововиливи; 3 – набряк; 4 – ділянки збереженої тканини ПЗ. Забарвлення гематоксилін та еозин. Збільшення $\times 400$.

На 14-ту добу проведення експерименту у померлих тварин з основної групи ($n = 25$) спостерігається гістологічна картина деструктивного ураження паренхіми та строми ПЗ, відокремлені ділянки панкреонекрозу. Ознаки порушення мік-

роциркуляції у вигляді набряку ацинусів та інте-рстицію, наявності крововиливів. Структура ост-рівців Лангерганса порушена незначно у вигляді тканинного набряку (мал. 3). У 8 випадках вияв-лено субтотально-тотальний панкреонекроз з

ураженням > 50 % паренхіми ПЗ. На 14-ту добу проведення експерименту у тварин з основної групи, що вижили (n = 10), спостерігається гістологічна картина деструктивного ураження паренхіми та строми ПЗ з відокремленими ділянками панкреонекрозу та явищами міжчасточкового та внутрішньочасточкового розростання фіброзної тканини різного ступеня зрілості. Найвні ознаки порушення мікроциркуляції у вигляді набряку ацинусів та інтерстицію, крововиливів (мал. 4). У

Висновки

Хімічна ваготомія при модельованому ГП на тваринах-кролях знижує вірогідність розвитку субтотально-тотального панкреонекрозу з ура-

Перспективи подальших досліджень

Проведене дослідження дозволяє розглядати хімічну ваготомію, як додатковий метод, що може покращити ефективність лікування ГП. Це

4 випадках виявлено субтотально-тотальний панкреонекроз з ураженням > 50 % паренхіми ПЗ.

Серед тварин основної групи спостерігається більша збереженість панкреатоцитів, ніж у групі порівняння. Встановлено, що у групі порівняння морфологічна картина субтотально-тотального панкреонекрозу з ураженням > 50 % паренхіми ПЗ спостерігається достовірно частіше, ніж в основній групі ($\chi^2 = 5,76$, якому відповідає $p = 0,017$; $F = 0,014$, $p < 0,05$).

женням > 50 % паренхіми ПЗ, що підтверджується морфологічними дослідженнями ПЗ протягом експерименту.

мотивує на розробку мініінвазивної методики хімічної ваготомії з подальшим впровадженням в клінічну практику з метою покращення безпосередніх результатів лікування хворих на ГП.

References (список літератури)

- Gimenez TR, Calvo AG, Vicent JG. Etiology of acute pancreatitis. *Centr Eur J Med.* 2014;9(4):530-42. doi: 10.2478/s11536-013-0279-x
- Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2016;1(1):45-55. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)
- Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP. J Pancreas.* 2015;16(2):125-35. Retrieved from: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/2947/3127>
- Fomin PD, editor. *Metodychni rekomendatsii v khirurgii* [Methodical recommendations in surgery]. Kyiv: TOV "Biblioteka "Zdorovia Ukrainy" Publ., 2012. pp. 67-98.
- Stepanov JuM, Gravirovskaja NG, Skirda IJu, Petishko OP. [Pancreatic diseases as one of the main problems in gastroenterology and abdominal surgery (modern epidemiology)]. *Gastroenterology.* 2014;53(3):7-14.
- Foster JR. A review of animal models of nonneoplastic pancreatic diseases. *Toxicologic pathology.* 2014;42(1):243-259. doi: 10.1177/0192623313508479.
- Rattner DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 1996; 219:6-9. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865463>
- Susoeva ES. [Minimally invasive surgical treatment in patients with pain- and cystic-forms of chronic pancreatitis]. *Lechashchij vrach.* 2010;3:79-81. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12366778/>
- Maksymyuk VV. [Method of acute pancreatitis modeling]. *Klinichna anatomiya to operatyvna xirurgiya.* 2013;12(4):98-102.
- Polyanskiy IYu, Maksymyuk VV, Vojtivy YaYu, inventors. *Sposib modelyuvannya gostrogo pankreaty`tu* [Method of acute pancreatitis modeling]. Ukrainian patent, no.66667, 2012.

(received 30.10.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 30.10.2018, опубліковано 25.12.2018)

Наукове видання

Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень

Науковий журнал

E-mail: JCandEMR@gmail.com
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 25.12.2018. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 15,22. Обл.-вид. арк. 13,10.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.