

ЖУРНАЛ КЛІНІЧНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

JC&EMIR

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

Том 6, №3

ISSN 2309-2394/eISSN 2310-2209

THE JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICAL RESEARCH



*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 № 3' 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 № 4 від 19.10.2018 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

Фадєєва Г. А. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна

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;

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

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, 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.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**А. В. Кустов, Ю. А. Алексєєва**ПРИРОДА МАРЕННЯ І МЕХАНІЗМІВ
МАРЕВОТВОРЕННЯ

296

А. А. Антонів,МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА
ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
НИРОК І-II СТАДІЇ

308

**Є. Б. Шаргородська, О. С. Школьник,
Г. В. Макух, Я. М. Корінець, Н. М. Прокопчук**РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СПЕКТРУ
ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ У НОВОНАРОД-
ЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ТЕРМІНІВ ЇХ
ДІАГНОСТИКИ

315

Л. М. СизоваАНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КІР
У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

323

В. І. ГулаКОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНИХ ЗМІН
ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА,
ЗУМОВЛЕНИХ ЗАГАЛЬНИМ І КЛІТИННИМ
ЗНЕВОДНЕННЯМ ОРГАНІЗМУ,
ПРЕПАРАТОМ ІЗ АНТИОКСИДАНТНИМИ
ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИМИ
ВЛАСТИВОСТЯМИ

330

О. М. ЧернацькаВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ УРИКЕМІЄЮ ТА
ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ В ОСІБ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

341

CLINICAL MEDICINE**A. V. Kustov, Yu. A. Aliksieieva**THE NATURE OF DELUSIONS AND
THE MECHANISMS OF DELUSION FORMATION**A. A. Antoniv**MECHANISMS OF NONALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS PROGRESSION ON
THE BACKGROUND OF OBESITY AND STAGE
I-II CHRONIC KIDNEY DISEASE**Ye. B. Sharhorodska, O. S. Shkolnik,
H. V. Makukh, Ya. M. Korinec, N. M. Prokopchuk**RETROSPECTIVE ANALYSIS OF
THE SPECTRUM OF CONGENITAL HEART
DEFECTS IN NEWBORNS AND THE TIMING
OF THEIR DIAGNOSIS**L. M. Sizova**ANALYSIS OF MEASLES INCIDENCE IN THE
POLTAVA REGION**V. I. Hula**CORRECTION OF THE STRUCTURAL
CHANGES OF THE FUNDAL PART
OF STOMACH CONDITIONED BY THE
GENERAL AND INTRACELLULAR
DEHYDRATION OF THE ORGANISM
WITH ANTIOXIDANT AND MEMBRANE
PROTECTIVE DRUGS**O. M. Chernatska**RELATIONSHIP BETWEEN URICEMIA AND
HEART FUNCTION INDICATORS IN PERSONS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2
DIABETES MELLITUS

Abstract

A. V. Kustov,

Yu. A. Aliksieieva,

*National Pedagogical Dragomanov
University, 9, Pirohova st, Kyiv,
01601, Ukraine;*

*Sumy State University, 2,
Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

**THE NATURE OF DELUSIONS AND THE MECHANISMS OF
DELUSION FORMATION**

Despite the fact that the clinic of delusional disorders is known, described, studied from different perspectives, their nature is still an unexplored area of psychiatry. It is not clear what psychological processes and mechanisms are involved in the formation of delusions, what mental material forms the basis for its clinical diversity, why delusions, despite the existential differences in people's lives, have the stable forms and a stereotypically repeating semantic structure. Biologically oriented medicine does not provide answers to these questions.

Therefore, the aim of this publication was to create a model in which, by analyzing, comparing, generalizing the positions of individual concepts recognized in psychology, one could find answers to emerging questions, try to discover the nature of delusions, understand the processes and mechanisms underlying in its formation and identify those links that will help to optimize the processes of therapy and reveal the possibilities of psychocorrection.

For this purpose, certain provisions of the theory of K. Jung on the collective unconscious and archetypes, which are actively developed in archetypal psychology, were used. To understand the basis on which archetypal concepts and images are structured, the principles and laws that are the basis of Gestalt psychology were involved. Convenient conceptual elements became firstly developed in psychoanalysis, and then in general psychology the notions of projection and reflection, which are traditionally considered separately. From our point of view, projection and reflection are a single mechanism based on the universal principle of the continuum, which underlies in the organization of virtually all dynamic interactions of mental activity. Thus, the delusional states are a complexly organized form of pathology, which is well revealed first of all from the positions of the regularities already studied and known in psychology. Analyzing these processes, we came to the conclusion that the recognized positive effect of neuroleptic and anxiolytic drugs in delirious therapy can be studied using psychological criteria for treatment of pathology. Another important conceptual point. The study of pathology can be the key to understanding some important aspects of the normal functioning of the psyche. Such a problem is the pathology of faith and its destructive form, which is an important pathogenetic link in the formation of delusional states.

Keywords: archetypes, concepts, gestalt, projection, reflection, destructive faith.

Corresponding author: arkkustov@gmail.com

Резюме**А. В. Кустов,****Ю. А. Алексеева,***Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;**Національний педуніверситет ім. М. П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601***ПРИРОДА МАРЕННЯ І МЕХАНІЗМІВ МАРЕВОТВОРЕННЯ**

У публікації на підставі аналізу, порівняння та узагальнень окремих положень відомих психологічних напрямків (вчення К. Г. Юнга про колективне несвідоме і архетипи, архетипічної психології, гештальтпсихології, психоаналізу і ін.) запропонована концепція, в якій реалізована спроба розкриття природи маячних станів, а також процесів і механізмів, що лежать в основі статичної і динамічної маревотворення. Виділено їх основні ланки, які можуть допомогти в складанні плану оптимізації процесу терапії даної патології. Зроблено акцент на питаннях, які раніше не розглядалися в клінічній психіатрії, зокрема на необхідності вивчення віри як системоутворюючого фактора психічної діяльності.

Ключові слова: архетипи, концепти, гештальт, проекція, рефлексія, деструктивна віра.

Резюме**А. В. Кустов,****Ю. А. Алексеева,***Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007;**Национальный педуниверситет им. М. П. Драгоманова, ул. Пирогова, 9, г. Киев, Украина, 01601***ПРИРОДА БРЕДА И МЕХАНИЗМОВ БРЕДООБРАЗОВАНИЯ**

Известно, что больные с бредовыми нарушениями являются частыми клиентами психиатрических отделений. Структура бреда, его клиника, нозологическая принадлежность в целом хорошо известны и описаны в соответствующих учебниках, руководствах и монографиях, поэтому у врачей, как правило, не возникают трудности его диагностики, оценки динамических сдвигов, назначения соответствующей терапии. Правильно подобранные нейролептические и другие психотропные препараты со временем разрушают структуру бреда и делают больного свободным от нелепых, нередко опасных, доминирующих в сознании представлений, оторванных от реальности и противоречащих критериям достоверной картины действительности.

Однако главный вопрос, который выражается в понимании природы бреда и бредообразования, остается открытым: какие психологические процессы и механизмы участвуют в формировании содержания картины бреда, на основе какого психического материала возникает почва для его клинического разнообразия и почему у большинства людей возникают похожие формы бреда, несмотря на то, что они живут или проживали в разное время, отличаются по полу, этническим, культурным и прочим особенностям.

Современные психотропные препараты позволяют удачно купировать бредовые расстройства, что объясняется их исключительно биологическими механизмами, а клинические эффекты выражаются в соответствующих понятийных комплексах. Другими словами, психические составляющие бреда интерпретируются в биологических понятиях и терминах, что является методологически некорректным. Эти и множество других вопросов заставляют искать ответы, используя материал не только клинической психиатрии и концепций, существующих в области нейронаук, но и других, в том числе развивающихся психологических направлений. В частности, в области пока не существующей науки о вере (фидемологии) в широком психологическом и системно организующем смысле, хотя уже сейчас можно счи-

тать, что это направление является фундаментальной глубинной и одновременно вершинной концептуальной составляющей психологии, за которой большое будущее.

Ключевые слова: архетипы, концепты, гештальты, проекция, рефлексия, деструктивная вера.

Автор, відповідальний за листування: arkkustov@gmail.com

Введение

Согласно традиционным представлениям о природе бреда, в его возникновении и формировании принимают участие многие звенья психической деятельности разных уровней. Авторами подчеркивается, что в основе бредообразования лежат расстройства сенсорной и перцептивной сферы. Например, доминирование в сознании пациента кинестетического компонента в форме патологических ощущений может привести к актуализации ипохондрической фабулы бреда, которая может развиваться либо самостоятельно, либо сочетаться с бредом воздействия или преследования. Источником бредовых переживаний могут быть галлюцинации, и эта связь может быть прямой, когда содержание галлюцинаций совпадает с бредовой фабулой, а также не прямой или отсутствующей. В первом случае на основе паралогических рассуждений больной приспособливает содержание галлюцинаций к возникшим бредовым идеям. В некоторых случаях связь между галлюцинациями и бредовыми переживаниями в клинике может отсутствовать.

На формирование бреда и поведение больных влияют расстройства аффективной сферы, нередко искажающие процессы мышления и воображения. Так страх, как общий аффективный компонент психозов, может стать источником персекуторной фабулы бреда. Многочисленные оттенки страха и тревоги, проявляющиеся в форме недоверия, опасений, подозрительности, тревожных предчувствий могут выступать источниками различных бредовых переживаний на этапах предвестников и кристаллизации бреда. Экзальтированность и враждебность лежат в основе бредовых идей величия, могущества, богатства. Депрессивные переживания порождают и сопровождают идеи вины, греховности, самоуничижения, мысли и готовность к суицидальному поведению [1].

Важнейшим условием возникновения и формирования бреда является патология когнитивных функций, в частности мышления и воображения. Их расстройства являются не только

обязательным условием возникновения бреда, но и влияют на характеристики некоторых параметров бреда, таких, как степень его реалистичности, уровень систематизации. Традиционное деление бреда на первичный и вторичный определяется соотношением активности механизмов когнитивного и чувственного познания действительности. Базисом первичного бреда является паралогическое мышление, что приводит к неадекватной «расшифровке» происходящих событий, искаженному объяснению поведения людей, их намерений, переживаний, значимости и смысла окружающих предметов. Вторичный бред, в основе которого преобладают расстройства функций чувственного познания (иллюзии, галлюцинации, расстройства аффективной сферы, воображения), отражается в нестойкости бредовых идей, изменчивости фабулы, затруднении процесса его систематизации. По мере усиления нарушений когнитивных функций (например, при разорванном, инкогерентном мышлении, снижении уровня интеллекта) бред теряет стройность и становится нелепым [2; 3].

Личность, влияние которой реализуется на различных уровнях, является главным регулятором и модификатором поведения. Это комплекс типологических свойств (подвижность психических процессов: ригидность или флесибильность мыслительной, моторной и мотивационной деятельности; уровень тревожности; устойчивость векторной активности психической организации и регуляции поведения в форме экстраверсии или интроверсии; экстра – или интропунитивность и пр.), которые формируют стиль поведения, в том числе его экспрессивной составляющей. Личность – это также система аксиоперсональных отношений, лежащих в основе формирующегося и сформированного характера. Личность ярко проявляется в системно организованном комплексе «Я». В связи с этим клиника бреда может поддерживаться и окрашиваться такими преморбидными личностными отклонениями, как параноический или эпилептоидный личностные радикалы, эгоцентризм,

болезненное самолюбие и переоценка своих возможностей, ригидность в форме выраженного упрямства, патологической активности и целеустремленности, стойкости аффектов, злопамятности и пр. Возникающие у бредового больного переживания нередко детерминированы его личностными комплексами (например, переживаниями неполноценности каких – то физических или психических качеств, приписыванием себе отношения неприятия со стороны окружающих, болезненным чувством униженности и оскорбленности, и пр.). Бредовое состояние может поддерживаться гиперрефлексией социальных отношений, выражающихся в недоверчивости, подозрительности, повышенной ранимости, постоянной готовности к оборонительно-агрессивным реакциям, блокировании компенсирующей функции чувства юмора и т.д.

Несомненно, важнейшей областью регуляции психики и поведения человека является сознание, интегрированное со сложно организованными процессами и механизмами бессознательного. Из клинической практики известно, что бредовые синдромы могут быть связаны с состояниями помраченного сознания (например, при шизофрении, острых отравлениях, черепно-мозговых травмах, других соматогениях), и закономерности этих взаимосвязей тоже описаны. Встречается прямая зависимость между возникновением бредового расстройства и нарушениями сознания, бред возникает одновременно с помрачением сознания и его дальнейшее развитие зависит от интенсивности помрачения сознания. Восстановление сознания сопровождается редукцией бреда и появлением критики. Расстройство сознания может служить триггером бредового состояния и его пролонгации. В таких случаях после восстановления сознания бред может становиться стойким и самостоятельным элементом психоза. Наконец расстройство сознания может создавать условия для возникновения новой фабулы и элементов бреда, включенных в содержание переживаний больного. Связь бреда с бессознательным имеет более стойкие и глубинные корни, на чем мы частично остановимся позже [4].

Рассмотренные выше условия и факторы бредообразования отмечены разными авторами и являются отражением традиционного общепризнанного клинического представления о природе бреда. Без адекватного понимания того, какой психический материал является источником бредовых идей, почему эти идеи

устойчивы и повторяются у людей, независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, культурного окружения, исторического времени проживания, трудно понять базовые механизмы их происхождения. Кроме того, бросается в глаза их тематическое и структурное сходство, что заставило нас предположить, что материал, являющийся базисом для формирования бреда, носит универсальный характер. Многие варианты фабулы бреда, выделенные и описанные психиатрами около 200 лет назад, сохраняются до сих пор, наполняясь различным содержанием, определяемым личным опытом больного и ментальностью общества того исторического периода, в котором он живет. Кроме того, в бредовых идеях пациентов нередко не отражаются особенности их личностного преморбиды, а также реальные стремления и опасения. Почему, например, человек, заметно не стремившийся к превосходству и самоутверждению в обычной жизни, в психотическом состоянии демонстрирует идеи величия, могущества или богатства, а пациент, ранее не придававший значения разговорам о колдовстве и порче, начинает активно продуцировать идеи одержимости и околдовывания?

Цель публикации состоит в том, чтобы используя (анализируя, сравнивая, обобщая) отдельные положения уже известных и признанных в психологии концепций, найти ответы на поставленные вопросы, попытаться раскрыть природу бреда, понять механизмы и процессы, лежащие в основе статистики и динамики бредообразования, выделить те звенья, которые помогут оптимизировать процессы терапии данной патологии. Пришло время «собирать камни», разбросанные различными авторами в разное время, которые, не подозревая того, могут внести ценный вклад в изучение данной проблемы. Обобщения и идеи, изложенные в материале данной публикации, по нашему мнению, следует рассматривать как модель представлений для дальнейшего исследования природы бреда и механизмов его формирования. Психология при этом является своеобразным «клондайком», базисом концепций, способных помочь психиатрии в решении множества теоретических и практических проблем. И не только в понимании природы бреда.

С нашей точки зрения, наиболее адекватной концепцией, способной ответить на эти вопросы, является теория архетипов и коллективного бессознательного К. Г. Юнга, который считал,

что последние включают свойства всего человечества как некоего целого. Согласно взглядам Юнга и сторонников архетипической психологии бессознательное, являющееся резервуаром прошлого личности, включает в себя как личный, так и коллективный опыт. При этом личное бессознательное состоит из подавленных воспоминаний, основанных на отвергаемом личностью психическом материале. Коллективное бессознательное, согласно Юнгу, — это то психологическое наследие, которое, как и биологический опыт, являясь продуктом эволюции человеческой истории, уже с раннего возраста содержится в психике [5]. Несмотря на это спорное утверждение (наследственным или приобретенным является содержание коллективного бессознательного), мы согласны с тем, что коллективные идеи и образы составляют часть индивидуального бессознательного.

Основой бессознательного, его более ранним и устойчивым слоем, являются архетипы, которые представляют собой материал, выраженный в образно – символической форме, концептуальная основа которого отражает модели поведения специфических базовых фигур, существующих в социальной и духовной жизни. В индивидуальном сознании они представлены в форме коллективных универсальных паттернов (схем) поведенческой активности, являющихся обобщенным содержанием мифологических сюжетов, легенд и сказок. Кроме того, архетипы – это собирательные модели поведения не только мифологических, но и исторических персонажей, которые являются абстрактными и персонифицированными эталонами экзистенциальных ценностей и антиценностей.

К. Юнг и его последователи, сторонники архетипической психологии, выделяют несколько вариантов архетипов: «Героя», «Трикстера» (плута и злодея), «Сенекса» (мудрого старца), «Великой матери», «Вечной юности» (пуэра и пуэрллы), «Мана – личности» (магического и сверхъестественного), «Самости» (личностной целостности), «Персоны» (представляемого «Я») и «Тени» (чего-то отвергаемого личностью в себе) [6; 7; 8; 9; 10;]. Этот список конечно же можно расширить, т.к. количество персонифицированных ценностей и символических фигур, влияющих на нашу сознательную и подсознательную жизнь значительно больше. Это нередко представленные в дихотомической форме образы и концепты Бога–Дьявола, Жизни–Смерти, Рождения–Апокалипсиса, Добра–Зла, и пр.

Согласно нашим представлениям, основывающимся на описательно – функциональном подходе, бред представляет собой психопатологическую структуру, возникающую вследствие дезинтеграции защитных, репрессивных механизмов контроля и рефлексии, высвобождения и проективного «всплеска» материала глубинных слоев бессознательного, чем и являются архетипические фигуры и многочисленные комплексы личности. Соотнесение уже известных характеристик некоторых архетипов коллективного бессознательного с фабулой и содержанием бредовых идей позволило предложить новую (архетипическую) систематику бредовых состояний. Позже мы остановимся на вопросе об общих положениях структурной организации архетипов, используя для этого принципы гештальтпсихологии.

«Герой». Культурному герою, встречающемуся в мифологии всех народов мира, свойственны специфические свойства, цели и определенный образ жизни. В большинстве мифологий культурный герой — это полубог-получеловек, который иногда не знает своего отца, воспитывается матерью и в юности имеет склонности к нарушению запретов. Он обладает героическим характером – смелостью, самоуверенностью, сильной волей, стремлением к преодолению демонических противников (коварных духов, сил зла), отправляется на поиски, совершая подвиги (ценой невероятных усилий побеждает чудовищ, добывает необыкновенные сокровища и волшебные вещи, приносит людям эликсир жизни, золотое яйцо и пр.), при этом проходит через многочисленные драматические ситуации. Герой часто преодолевает страдания, трудности и препятствия, получая вознаграждение, известность и славу нередко уже после смерти.

Архетип «героя» отражается в экспансивных формах бреда, проявляющихся в резкой трансформации личности и искажениях в структуре «Я». Больные приписывают себе свойства, которые не соответствуют их образованию, статусу, интеллектуальным, физическим и духовным возможностям. Они заявляют о своих необыкновенных способностях к телепатии, ясновидению, считают себя изобретателями космических аппаратов и супероружия, «летописцами всемирной истории», духовными вождями, реформаторами и пр. По существу, это группа интропективных форм бреда, которые возникают в связи со стойкой тотальной идентификаци-

ей больного с какими-то аспектами архетипа «героя». Учитывая, что клиника этих форм описана и известна, мы лишь перечислим те формы, в основе которых, с нашей точки зрения, лежит архетип «героя»: бред величия, богатства, изобретательства, реформаторства, высокого происхождения, мессианства, мегаломанический бред.

«Трикстер» – архетипическая фигура, включающая комплекс таких свойств как плут и озорник, шут и безумец, существо, склонное к притворству, прибегающее для достижения успеха к хитрым и коварным действиям, нарушениям табу и общественных норм. Кроме того, у трикстера отмечаются такие черты, как жестокость, циничность, бесчувственность, прожорливость и похотливость. Фактически «трикстер» — это олицетворение зла, хитрости и коварства, действия которого иногда могут приобретать относительно безобидные, унижающие и позорящие больного формы, хотя чаще его действия мотивированы агрессивными намерениями. Проекция («освобождение») «трикстера», приписывание его свойств окружающим в клинической практике отражается в многочисленных вариациях бреда инсценировки, преследования, малого масштаба (кухонного бреда), ложного узнавания Каппра.

«Тень» – архетипическая форма, состоящая из материала, подавленного сознанием субъекта. Ее содержание включает тенденции, желания, воспоминания и опыт, которые несовместимы с «персоной» и противоречат социальным нормам и идеалам личности. «Тень» является резервуаром комплексов личности, которые определяют влечение к власти, болезненное честолюбие, сексуальные табуированные тенденции и фантазии, вызывающие чувства вины, стыда, раскаяния, от которых она стремится избавиться. К бредовым состояниям, основанным на архетипе «тени» и его многочисленных комплексах, можно отнести следующие: бред обвинения, невиновности и помилования, самообвинения и греховности, эротического презрения и преследования, бред ревности и обнищания.

«Мана-личность» – персонифицированный архетипический образ сверхъестественной силы. В мифологиях различных культур он обозначает приблизительно одно и то же. Маланезийское слово *мана* обозначает колдовские и нуминозные качества у богов или священных объектов. В кельтской мифологии *мананнан* — это владыка потустороннего мира на острове

блаженных, который описывается как всадник, скачущий по морю или едущий по нему на колеснице. Мана-личность воплощает в себе магическую силу, которая проявляется в действиях священника, мага, колдуна, управителя людей и духов, целителя, святого, героя, лидера, и может нести как положительный, так и отрицательный заряд. К бредовым состояниям, возникшим на основе архетипа мана-личности, можно отнести архаические формы бреда – состояния, в формировании которых участвуют суеверия, магические представления и религиозные верования: мистический бред, бред одержимости, воздействия.

«Самость». К. Юнг называл самость главным архетипом психики человека, отражающим целостность личности, единство сознательного и бессознательного. Субъективно самость выражается в переживании целостности и тождественности, включая соматические процессы, тело и его части, психику и ее компоненты. Она также является источником символов и образов целостности [11].

Мы рассматриваем самость как совокупность диспозиций к определенным сторонам собственной личности, каждая из которых сопровождается специфическим комплексом ощущений, представлений, концептов и эмоций. Примером личностных диспозиций могут служить такие, как «мое здоровье», «моя внешность», «мой интеллект», «мой духовный багаж», «моя сексуальность», «моя привлекательность» и т.д. В патологии, как нам кажется, возникает дезинтеграция каких-то частей самости и доминирование одной из них, которая и определяет фабулу бреда. Процессы и механизмы, лежащие в основе патологии самости, мы назвали фрагментацией, редупликацией и трансформацией.

Фрагментация – процесс «дробления» самости на отдельные части и доминирования в сознании больного одного из ее инверсионных фрагментов (например, в диспозиции «мое здоровье» одна ее часть «я абсолютно здоров» имеет инверсионный полюс «я тяжело болен», а диспозиция, отражающая в самости отношение к своей внешности, включает такую инверсионную форму, как «я урод»). Такая форма патологии самости находит отражение в ипохондрической и дисморфоманической фабуле бреда.

Редупликация – умножение (удвоение, утроение), «клонирование» каких-то частей самости, сопровождающееся их проекцией вовне. Этот механизм, лежащий в основе патологии само-

сти, с нашей точки зрения, проявляется в формировании такого бредового состояния, как *бред двойника или двойников*.

Трансформация самости – процесс временной замены самости индивида самостью другого существа. Клинической моделью данного вида патологии, позволяющей исследовать еще более грубые нарушения структуры самости, может служить бред метаморфозы (метаболические или зооантропические формы бреда). Индивидуальная самость больного на время как бы заменяется другой сущностью, не соответствующей прежней личностной структуре.

Изложенное выше основывается на описательных и функциональных характеристиках архетипов, которые при определенных условиях являются базисом формирования бредовых концептов. Выяснение условий бредообразования – отдельный вопрос, который будет рассмотрен ниже. В данном случае более актуальна проблема структуры архетипов с точки зрения уже существующих психологических концепций. Другими словами, какие научные концепции могут помочь в изучении архетипов, чтобы понять их природу и в дальнейшем разрабатывать пути и механизмы купирования бредовых состояний? С нашей точки зрения более адекватной моделью изучения природы архетипов является гештальтпсихология, о которой один из ее основателей М. Вертгеймер писал следующее: "Есть сложноорганизованные структуры, целостные свойства которых невозможно вывести из свойств их отдельных составляющих и где, наоборот, изменения какой-либо части целого обусловлены внутренними законами этой целостной структуры. Структурная психология (гештальтпсихология) является именно этим". Главная идея гештальтпсихологии состоит в том, что в основе организации психики лежат не отдельные элементы сознания или мышления, а гештальты – целостные структуры и их связи, изучением которых и следует заниматься психологии и психиатрии [12].

Для описания совокупности переживаемых субъектом явлений в данный момент времени в гештальтпсихологии был введен термин феноменальное поле, основные компоненты которого обозначены как фигура и фон. *Фигура* – это то, что в сознании индивида проявляется наполненным и отчетливым смыслом, а *фон* – нечто, воспринимаемое им смутно и неосознанно. В дальнейшем фигура и фон могут неоднократно меняться местами. В данной концепции

(гештальтпсихологии) выделены важные законы и принципы, отражающие особые формы восприятия и пути структурирования действительности, свойственные человеческой психике. В соответствии с данной теорией, целостность, константность, упорядоченность восприятия достигается благодаря принципам, которые имеют такие названия, как: близость, схожесть, целостность, замкнутость, смежность, общая зона.

С нашей точки зрения, концептуальные комплексы, интегрированные на основе семантически близких связей и составляющие основу архетипов, являются по своей природе гештальтами. Поэтому картину внешнего и внутреннего мира, где главным инструментом их структурирования является вера, можно представлять в форме различных исторически и ментально детерминированных в данный момент *гештальтных ансамблей*, существующих в общественном сознании, коллективном бессознательном и индивидуальной психике [13;14].

Рассмотрим отдельные принципы восприятия, выделенные в гештальтпсихологии, на примере концептов, лежащих в основе известных нам архетипов. Удобнее для этого использовать модель поведения архетипа «Трикстера», наиболее часто встречающегося в социальной и личной жизни людей. Трикстер в обобщенной, концентрированной и максимально идеализированной форме – символ Зла, у которого в разной степени постоянно отмечаются склонности к хитрости, обману, коварству, мошенничеству, умение искусно манипулировать людьми для достижения меркантильных и эгоистических целей, демонстрации своего превосходства или пренебрежения их ценностями. Являясь хорошими манипуляторами, прикрываясь разнообразными социально одобряемыми и искусно демонстрируемыми масками, они легко внушают другим веру в свою честность, порядочность, открытость, искренность, преследуя при этом свои эгоистические и коварные цели. Вне бредовой структуры Трикстер может стать основой формирующегося комплекса, постепенно деформирующего структуру личности, у которой ранее не отмечались признаки дисгармонии. И тому немало примеров, когда в целом адекватный, воспитанный человек, старающийся соблюдать этические нормы и правила, постепенно становится персонифицированным примером нравственного уродства. Если этот процесс не остановить, происходит прогрессирующая *трикстеризация личности*. В психиатрии и

психологии эти процессы отражены в таких понятиях, как криминальное развитие личности, психопатии, замененные в последние годы на аморфное словосочетание «расстройства личности». С нашей точки зрения более точными можно считать такие понятия, как аконсциентная личность, аконсциентное поведение, аконсциентная мотивация. Еще в начале девятнадцатого века английский врач Джеймс Причард выделил особую группу пациентов, главный психический дефект которых заключался в недоразвитии их совести и нравственных чувств. Позже это личностное искажение называли по-разному: моральная олигофрения, моральное помешательство, бред поступков, психопатия, и формирование этого учения до сих пор не закончено. С нашей точки зрения, сочетание слов *аконсциентная личность*, которое происходит от латинского слова «conscientia» – совесть, означает «личность, лишенная совести», что как раз соответствует первоначальному смыслу.

Личные комплексы и архетипы, врожденные или интериоризирующиеся с раннего возраста, представляют собой взаимопроникающие слои бессознательного материала в индивидуальной психике. В связи этим содержание бредовых идей может включать в себя материал, как архетипов, так и созвучных с ними переживаний индивидуальных комплексов.

В отличие от личных комплексов, архетипы – это целостные фигуры, так или иначе связанные с концептами других архетипов, специфически окрашивающих клиническую картину бредовых состояний. Например, архетип «Трикстера» нередко сочетается с архетипами «Мана – личности», архетипом «Персоны», где объединяющими ассоциациями является проекция атрибутов аконсциентного поведения во внешний или внутренний мир больного. Целостность восприятия и его упорядоченность достигается благодаря описанным в гештальтпсихологии принципам, кратко представленным в данной публикации. *Близость* – концепты архетипов, расположенные рядом, имеют тенденцию восприниматься вместе. *Схожесть* – информация, заложенная в каждом специфическом концепте, имеет и общие звенья, объединяющие его в единое целое. *Целостность* – восприятие имеет тенденцию к интегрированию рядом находящихся объектов и их образов. *Замкнутость* – тенденция завершать фигуру таким образом, чтобы она могла приобретать пол-

ную форму, что выражено во взаимопроникновении информации, заложенной в концептах архетипов. *Смежность* – близость информации во времени и пространстве, где каждый концепт архетипа вызывает ассоциации, резонирующие с содержанием концепта другого архетипа. *Принцип хорошей формы* – в сознании субъекта менее организованная форма гештальта (концепта) вытесняется более организованной формой. *Принцип Pregnantности (равновесия)* заключается в том, что психика и её ценностное содержание (в том числе концепты или гештальтные комплексы архетипов) в привычных условиях стремятся к максимальному состоянию стабильности. *Общая зона* – не только принципы гештальта формируют повседневное восприятие, в этом участвуют также продукты индивидуального научения и прошлого опыта. Это означает, что наряду с концептами архетипов, в сознании содержатся и другие позиции личности, основанные на знаниях, жизненном опыте, склонностях и интересах, иерархии ценностных объектов и соответствующей системе отношений к ним [15].

Динамика психической активности включает в себя комплексы системно организованных механизмов, обеспечивающих организацию и регуляцию взаимодействия психических процессов на разных уровнях. Одним из важнейших, с нашей точки зрения, динамическим звеном, управляющим психической деятельностью, является взаимодействие процессов проекции и рефлексии, подчиняющихся принципу континуума. В соответствии с принципом континуума динамику процессов следует рассматривать как непрерывную совокупность, единство и связь психической активности на различных уровнях и в разных сферах (сознании и бессознательном, взаимодействии первичных и вторичных процессов, соотношении принципов удовольствия и реальности, потребностей, выражающихся в стремлении к достижениям и избеганию диссонансных переживаний, формах адаптивной (защитной-компенсаторной) активности и т.д.). Поэтому *проекция и рефлексия* – это единый механизм, позволяющий совершать переход одного психического состояния в другое, где одно состояние является условием усиления или ослабления функциональной активности другого.

Проекция – один из универсальных механизмов, лежащих в основе деятельности сознания и бессознательного. Если говорить кратко, *проекция* – это способность личности переносить

силь (приписывать, выносить за пределы индивидуального сознания) некое психическое содержание, позволяющее ей структурировать внешний и свой внутренний мир. С помощью проекции в сознании индивида осуществляется структурирование и дифференциация элементов внешней среды и его внутреннего мира, устанавливаются новые связи и отношения между объектами (людьми, явлениями, ситуациями, фактами и пр.), меняется их значимость и ценностное соотношение. Психическое содержание, подвергнутое проекции, содержит материал, основанный на актуальных потребностях личности и неосознаваемых, находящихся в латентном состоянии, продуктах индивидуального бессознательного: вытесненных комплексах и архетипических идеях. В зависимости от того, какой из «векторов» проекции в процессе бредаобразования является доминирующим, можно выделить экстра- и интропроективные формы бреда.

Экстрапроективные формы бреда характеризуются искажением процесса структурирования элементов внешней среды, что сопровождается возникновением у больного нарушений восприятия и оценки поведения, намерений, мотивов поступков окружающих людей, искажением смысла ситуаций, идентификацией их с враждебными, мистическими или иными установками и чувствами (например, при бреде отношения, преследования, воздействия, ущерба, ревности и пр.). У больного может возникать патологическое усиление проекции любовных чувств (эротический бред) или проективная актуализация комплекса переживаний, связанных с опасением супружеской неверности (бред ревности).

Интропроективные формы бреда основаны на патологических структурных преобразованиях внутреннего мира больного и идентификации с какими-то позитивными аспектами «Я», архетипической фигурой «героя» (бредовые идеи величия, могущества, богатства, реформаторства), либо с негативными сторонами собственной личности и архетипическими идеями «тени» (депрессивные бредовые идеи самоуничтожения или греховности). К интропроективным формам бреда относятся ипохондрический бред, бред Котара, в основе которых лежит проекция комплекса базовых опасений личности за свое телесное здоровье и представлений о возможно возникших в теле процессах соматической деструкции. Таким образом, бред как система, является психопатологической структурой, воз-

никающей на основе нарушений векторной организации процессов чувственного и когнитивного познания, а также лежащих в их основе комплексов или архетипов личности больного.

Рефлексия, базовая составляющая континуума, наряду с проекцией активно участвующая в процессах структуризации действительности, – универсальный механизм, позволяющий в сознании субъекта фиксировать процессы внутреннего, внешнего и трансцендентного миров в таких формах психической активности, как мысли, образы, чувства, мотивы, сенсорные комплексы и пр. Большинство исследователей рассматривают рефлекссию как информационный канал, связывающий сознание и внутренний мир личности. Такую рефлекссию по форме доминирующего вектора можно назвать *интрорефлексией*. Однако рефлексия проявляется также в способности личности фиксировать в сознании психические процессы, мысли, переживания других людей, причины поступков, отражать их отношение к себе и к другим. Этот механизм фиксации информации в сознании логично назвать *экстрарефлексией*. Рефлексия выполняет ряд важных функций: стимулирует активность процессов самосознания и самопознания; благоприятствует процессам аутокоммуникации и внутреннего диалога; участвует в формировании «Я» и накоплении опыта; дает возможность личности произвольно управлять функциями саморегуляции и самоконтроля. Именно благодаря рефлексии человек способен сопоставлять, сравнивать факты, явления, детали, замечать противоречия или несоответствия в сферах ощущений, чувств, мыслей, комплексов «Я», телесных процессов, фиксировать внимание на своих или чужих логических ошибках, которые могут служить материалом для формирующихся сомнений. Активность, векторные и динамические свойства рефлексии определяют качественные и количественные характеристики сомнений.

Устойчивое, свойственное данной личности, или ситуационно меняющееся соотношение векторов проекции и рефлексии влияют на процессы структуризации действительности и определяют специфическую окраску представлений индивида о картинах внешнего и внутреннего мира. В норме незначительное или умеренное усиление процесса проекции приводит к тенденциозности суждений, категоричности, формированию не объективных отношений, легко возникающей потребности в стигматизации – наклеиванию унижающих ярлыков, дис-

криминации отдельных качеств и свойств человека, либо личности в целом. Несправедливость и неадекватность оценок в дальнейшем может корректироваться благодаря «включению» механизма рефлексии, функция которого заключается в выявлении несоответствий и противоречий при сопоставлении поведения с требованиями норм, долга, стандартов и идеалов, интериоризированных личностью. Появляются такие нравственные переживания, как стыд, вина, раскаяние, досада, угрызения совести, сомнение в целесообразности своих действий и поступков. В связи с этим на фоне диссонансных переживаний по закону обратной связи индивид стремится изменить свое поведение, взгляды, убеждения в соответствии с требованиями реальности и достоверной информацией об объекте (человеке, событии, явлении, пр.).

Бредовые состояния включают в себя материал глубинных слоев бессознательного, представленных концептами архетипов и личностных комплексов, которые становятся актуальными для пациента в результате резкого всплеска или устойчивой активности процессов проекции (гиперпроекции), утраты способности к контролю и самоконтролю, в основе чего лежат грубые искажения силы и векторных характеристик механизма рефлексии. Фактически мы имеем дело с *арефлексией* и *парарефлексией*, когда способность личности к контролю и самоконтролю и, следовательно, критике и самокритике исчезает либо полностью, либо проявляется искаженно. Фиксируясь только на материале бессознательного, пациент в зависимости от степени дезорганизации мышления паралогическим путем пытается доказать существование картины той действительности, в объективность которой он верит.

И, наконец, ключевая проблема, которая более подробно будет рассмотрена в следующей публикации. Это вопрос патологической или деструктивной веры, который в психиатрии до последнего времени практически не рассматривался.

Выводы

Предложенная нами концептуальная модель бредовых состояний и причинных факторов их образования основывается на комплексном подходе с использованием отдельных положений известных психологических теорий, позволив-

Вера, универсальный инструмент поиска, признания и принятия ценностных объектов окружающего и внутреннего мира человека, уже давно не рассматривается только в религиозном контексте. Наряду с мышлением, воображением и другими высшими психическими функциями, вера является вездесущим процессом, присутствующим на всех уровнях выбора и принятия решений, будь то выбор целей и средств их достижения, признание целесообразности выбранного пути, оценки значимости и смысла объекта цели и пр. Вера предрасполагает человека к признанию объекта, который может иметь материальную, идеальную (концепции, убеждения, взгляды, позиции) или символическую основу, — достоверным, реальным и очевидным, даже если это не так. Её содержательные характеристики, продуктивное, непродуктивное или деструктивное действие на состояние, поведение и даже судьбу индивида зависят от личности — главного организатора и регулятора текущей и будущей жизни [16; 17; 118].

Анализ изученной литературы и проведенные исследования позволяют сделать следующие широкие обобщения. Вера, механизмы которой неразрывно связаны с процессами, состояниями и качествами, подчиняющимися принципу удовольствия, и критическое мышление, детерминированное, наряду с другими психическими функциями, принципом реальности — это универсальный, интегрированный инструмент реализации метапотребности личности в поиске и признании значимости и смысла ценностей окружающего мира. Доминирование веры блокирует деятельность критического мышления, а активно функционирующее рациональное мышление продуцируют комплексы сомнений, являющихся «занозами» для концептов веры, что приводит либо к отказу от признания прежней картины действительности, либо к ее коррекции. Таким образом, вера, мышление, особенности структуры, статики и динамики личности — единое целое, от соотношений качественных и количественных характеристик которых зависит психическое здоровье [19; 20].

ших рассматривать те вопросы, которые их авторами и последователями никогда прямо не затрагивались и не обсуждались. Главное, о чем следует помнить в соответствии с контекстом нашей публикации, — это слова, сказанные Гёте: «Человек должен верить, что непонятное можно понять».

Из клинической практики известно, что бредовые состояния чаще не являются хроническими расстройствами. В большинстве случаев это зависит от многих клинических условий. Бредовые расстройства, благодаря адекватно подобранным дозам нейролептических, других групп психотропных препаратов, а также средств, улучшающих соматический фон больного, редуцируются и состояние восстанавливается, появляются критика и самокритика. Больной начинает верить, что процесс выздоровления наступил, усиливается *доверие к объектам, ранее входящих в бредовое поле*, возникает надежда на то, что бредовые переживания не повторятся. Деструктивная форма веры постепенно трансформируется в рациональную и продуктивную, повышая адаптивные возможности личности больного. Традиционно эффективность нейролептиков и других психотропных препаратов объясняется их биологическим действием, способностью блокировать или стимулировать активность рецепторов тех или иных медиаторных систем. Если рассматривать эти процессы с психологических позиций, то в спектре клинических эффектов нейролептиков можно выделить общие и избирательные варианты *антипроективного (или проекциолитиче-*

ского) действия. Дальнейшие исследования этих вопросов могли бы выяснить, как нейролептики наряду с транквилизаторами, обладающими *рефлексиопротекторными свойствами*, влияют на характеристики проективно – рефлексивного континуума, существует ли теснота отдельных из них к бредовым концептным ансамблям определенного архетипического содержания? Все эти и другие гипотезы, вспоминая напутствие Гёте, можно принять и проверить.

Бредовые состояния – не просто знакомые специалистам психические расстройства, область клинической психиатрии. Их, и другие формы психических нарушений, следует рассматривать как модели психической деятельности, развивающиеся в патологических условиях. В связи с этим целесообразным является использование принципа изучения каких-то важных аспектов психической деятельности в норме на основе патологических моделей и возможности «препарирования» отдельных системных нарушений для выяснения их роли в нормальном функционировании. Другими словами, изучение патологии может стать ключом для более глубоких исследований и понимания нормы.

Обсуждение перспектив

Дальнейшее изучение бредовых расстройств, важным патогенетическим звеном которых наряду с вышеуказанными элементами системы является патология веры, позволит определить

границы и формы её взаимодействия с мышлением и уточнить механизмы рационального управления процессами, основанными на принципе континуума, для достижения терапевтических целей и задач психологической коррекции.

References (список литературы)

1. Ribalskiy MI. Bred [The Delusion]. M.: Medicina Publ, 1993, 368 p.
2. Kustov AV, Aliksieieva YuA. Mislennya: psikhologichni, psikhopatologichni ta psikhoterapevtichni aspekti [Thinking: psychological, psychopathological and psychotherapeutic aspects]. Sumy: SumDU Publ, 2010, 320 p.
3. Kustov AV, Aliksieieva Yu A. Ekspressivnoe povedenie v norme i patologii [Expressive behavior in norm and pathology]. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015, 288 p.
4. Kustova YuA. Psikhologichniy analiz vivchennya problemi rozvitku moral'noï svidomosti i samosvidomosti osobistosti [Psychological analysis of the study of the development of moral consciousness and self-consciousness of the individual]. Kyiv: NPU im. M. P. Dragomanova Publ, 2002; (18): 163–168.
5. Faustov AA. Arkhetip. Poehtika: slovarj aktual'nykh terminov i ponyatiy [The archetype. Poetics: a dictionary of current terms and concepts] M.: Izdatelstvo Kulaginoyj Intrada, 2008, P. 24.
6. Yung K. Arkhetip i simvol [Archetype and Symbol]. M.: Renessans Publ, 1991, 304 p.
7. Yung K. Chelovek i ego simvoli [A man and his Symbols]. SPb.: B.S.K. Publ, 1996, 452 p.
8. Yung K. Dusha i mif: shestj arkhetipov [Soul and myth: six archetypes] – Gosudarstvennaya biblioteka Ukrainih dlya yunoshestva, 1996, 384 p.

9. Yung EG. Psikhologiya bessoznatel'nogo [Psychology of the unconscious]. M.: Kogito – Centr, 2010, 352 p.
10. Yung KG. Problemih dushi nashego vremeni [The problem of the soul of our time] Piter, 2017, 336 p.
11. Khillman Dzh. Arkhetipicheskaya psikhologiya [Archetypal psychology]. SPb.: B.S.K. Publ, 1996, 157 p.
12. Vertgeymer M. Produktivnoe mihslenie [Productive thinking]. M.: Progress Publ, 1987, 258 p.
13. Dunker K. Kachestvennoe (ehksperimental'noe i teoreticheskoe) issledovanie produktivnogo mihsleniya [Qualitative (experimental and theoretical) study of productive thinking]. Psikhologiya mihsleniya. M., 1965: 21–85.
14. Dunker K. Psikhologiya produktivnogo (tvorcheskogo) mihsleniya [Psychology of productive (creative) thinking]. Psikhologiya mihsleniya. M., 1965: 86–234.
15. Wertheimer M. Die Abhandlungen zur Gestalttheorie [The treatises on Gestalt theory]. Philosophische Akademie, 1925, 342 p.
16. Aliksieieva YuA. Psychological aspects of systematization of forms and kinds of faith. GISAP: Psychological Sciences. L.: IASHE, 2016; (8): 24-27.
17. Aliksieieva YuA. Test doslidzhennya form viri [The study of forms of faith]. K.: NPU im. M.P. Dragomanova Publ, 2015; 42 p.
18. Aliksieieva YuA. Vzaïmozv'yazok viri i tcinnostey v prostori osobistosti [Interrelation of faith and values in the space of personality]. K.: NPU im. M.P. Dragomanova Publ, 2017; (6): 5 -17.
19. Aliksieieva YuA. Klasifikaciya form i vidiv viri osobistosti [Classification of forms and types of the faith of individual]. Kamyane-Podil'skiy: Aksioma Publ, 2015; (28): 21–35.
20. Aliksieieva YuA. Vira yak forma stavleniya lyudini do dukhovnikh cinnostey na tli eskhatologichnikh perezhivanj [Faith as a form of a person's relationship to the spiritual values against the background of eschatological experiences]. K.: «PP Lisenko M.M.» Publ, 2013; 3 (9): 110–123.

(received 07.06.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 07.06.2018, опубліковано 30.09.2018)

Abstract

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

**MECHANISMS OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
PROGRESSION ON THE BACKGROUND OF OBESITY AND
STAGE I-II CHRONIC KIDNEY DISEASE**

The increase in the frequency of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) comorbid course on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) 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 purpose of the study was to establish the mutual burden and progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease in obese patients based on the study of protein and carbohydrate-protein components of the extracellular matrix, lipid profile of the blood, and functional state of the endothelium.

Material and methods. 114 patients with NASH were examined on the background of degree I-II obesity, including: 52 patients with NASH (group 1) (without accompanying CKD), 62 patients with NASH with comorbid CKD, I-II stage (group 2). The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHP) of the corresponding age and sex.

Results. We studied the dynamics of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with comorbid obesity and chronic kidney disease, I-II stage (CKD), the role of hydrogen sulfide in the mechanisms of mutual burden and progression of comorbid diseases: hyperlipidemia, hyperproduction of extracellular matrix components (protein-bound and free hydroxyproline, glycosaminoglycans, fibronectin, hexosamines, sialic acids), osteoporotic proteins, proteinase-inhibitory imbalances (activation of proteolysis, collagenolysis), endothelial dysfunction (imbalance in generating nitrogen monoxide, endothelin-1, homocysteine).

Conclusions. In patients with NASH on the background of obesity, a significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins was observed, which was accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of collagenolysis (CLA) on the background of proteinase inhibitors ($\alpha 2$ -MG) activation, which was accompanied by hyperproduction of the growth factor fibroblasts, homocysteine, endothelin-1, deficiency in the liberation of hydrogen sulfide and nitrogen monoxide. Under the conditions of the comorbidity of NASH with the CKD of the 1st and 2nd stages, both collagen synthesis and resorption are activated, but the processes of anabolism prevail in spite of the compensatory activation of collagenolysis, with a significant hyperproduction of actinic-phase proteins, fibronectin, glycosaminoglycans, fibroblast growth factor and increased degradation of the extracellular matrix fucoglycoproteins and lead to progressive fibrosis of the liver and disturbance of its functions.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, obesity, hydrogen sulfide, endothelial dysfunction.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний універси-
тет», Театральна пл., 2,
м. Чернівці, Україна, 58002

**МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК І-ІІ СТАДІЇ**

У статті наведені дані щодо особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із коморбідними ожирінням та хронічною хворобою нирок І-ІІ стадії (ХХН). У хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХХН І-ІІ стадії ступінь фібротичних змін у печінковій тканині за біохімічним індексом фіброзу перевищує такі у хворих на НАСГ без коморбідної патології нирок. На підставі отриманих результатів встановлена роль гідрогену сульфід у механізмах взаємообтяження та прогресування коморбідних захворювань: гіперліпідемії, гіперпродукції компонентів позаклітинного матриксу (білковозв'язаний та вільний оксипролін, глікозаміноглікани, фібронектин, гексозаміни, сіалові кислоти), дисфункції ендотелію (дисбаланс генерації монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, гомоцистеїну).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, гідроген сульфід, ожиріння, функціональний стан ендотелію.

Резюме

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

**МЕХАНИЗМИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

В статье приведены данные об особенностях коморбидности течения неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) с коморбидным ожирением и хронической болезнью почек І-ІІ стадии (ХБП). У больных на неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения с коморбидной ХБП І-ІІ стадии степень фибротичных изменений в печеночной ткани с биохимическим индексом фиброза превышает такие как у больных НАСГ без коморбидной патологии почек. На основании полученных результатов установлена роль гидрогена сульфида в механизмах взаимообтяжения и прогрессирования коморбидных заболеваний: гиперлипидемии, гиперпродукции компонентов внеклеточного матрикса (белковосвязанного и свободный оксипролина, гликозаминогликаны, фибронектин, гексозамины, сиаловые кислоты), дисфункции эндотелия (дисбаланс генерации оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, гидроген сульфид, ожирение, функциональное состояние эндотелия.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Зростання частоти випадків коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок (ХХН) у осіб працездатного віку в Україні та у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів взаємообтяження та пошуку нових чинників патогенезу прогресування даної коморбідної патології [1, 2, 3]. На роль гідрогену су-

льфід у розвитку фіброзу звернули увагу лише нещодавно. Дослідження показали, що H₂S дозозалежно відіграє роль у розвитку фіброзу в легенях, печінці, нирках і міокарді [4, 5, 6]. Результати досліджень демонструють, що процеси фіброзування органів у сильній взаємозалежності корелюють з порушенням ендогенного синтезу H₂S, зниженням активності H₂S-генеруючих ферментів у плазмі крові і безпосередньо в тканинах [7, 8, 9].

Фіброз печінки це динамічний процес, що виникає у відповідь на різні стимули, що призводить до руйнування архітекτονіки паренхіми печінки, з подальшим надмірним відкладенням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), формуванням фіброзної тканини, і патологічної регенерації із формуванням цирозу (кінцева патологічна стадія фіброзу печінки) [1, 2, 3, 4, 6]. У хворих на цироз печінки встановлено істотне гальмування експресії / активності CBS і CSE і зниження рівнів H₂S у плазмі [10, 11]. На тваринних моделях фіброзу різних органів продемонстровано значне зниження ендogenous H₂S рівня в плазмі крові і тканинах і гальмування H₂S-продукуючих ферментів, у той час, як введення екзогенного H₂S може пригнічувати розвиток фіброзу [9, 11].

Мета дослідження: встановити механізми взаємообтяження та прогресування неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок у хворих на ожиріння на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, ліпідного профілю крові, функціонального стану ендотелію.

Матеріал і методи. Обстежено 114 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня, у тому числі: 52 хворих на НАСГ (1 група) (без супровідної ХХН), 62 хворих на НАСГ із коморбідною ХХН I-II ст. (2 група). Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України №826 від 06.11.2014р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С. С.Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М. С.Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О.Г.Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976). Вміст у крові матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) та тканинного інгібітора ММП-1

(ТІМП-1), фактора росту фібробластів (ФРФ) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) (DRG System). Вміст у крові H₂S визначали спектрофотометричним методом. Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові – за М.Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми «Даниш Ltd» (Львів). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), із обчисленням індексу атерогенності (ІА). Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітриків/нітратів), ендотеліну-1, гомоцистеїну методом ІФА (AXIS-SHIELD (Norway)).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою теста Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (М) $\pm$ стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q₇₅) і нижнього квантилів (Q₂₅) у якості міри розсіювання. Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Оцінка ефективності лікування проводилась з урахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі – різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. 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 та їх обговорення.

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ (табл. 1), залежно від наявності коморбідної ХХН вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих 1 групи - 1,6 рази у

порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), хворих 2 групи – у 2,0 рази ($p < 0,05$). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл. 1), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ 1 групи був нижчий від показника у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$). Водночас, у хворих 2 групи вміст ВОП у крові перевищив дані у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на підвищення деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу.

Таблиця 1 – Показники стану компонентів сполучної тканини, протеолізу, функціонального стану ендотелію та їх регуляції у хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та за коморбідності з хронічною хворобою нирок І-ІІ стадії

Показники, од. вимірювання	ПЗО (n = 20)	Групи обстежених хворих	
		1 група (n = 52)	2 група (n = 62)
FibroTest, у.о.	0,18 ± 0,01	0,29 ± 0,02*	0,46 ± 0,01 */**
БЗОП, мкмоль/л	41,48 ± 3,72	64,72 ± 2,38*	83,50 ± 3,73 */**
ВОП, мкмоль/л	12,39 ± 0,34	10,31 ± 0,50 *	17,38 ± 0,54 */**
ГА, ммоль/л	5,54 ± 0,02	6,77 ± 0,12*	8,52 ± 0,27 */**
СК, ммоль/л	1,92 ± 0,02	2,42 ± 0,03*	2,85 ± 0,02 */**
ФНБ, мкмоль/л	37,42 ± 5,79	64,22 ± 5,31*	92,56 ± 3,12 */**
КЛА, у.о.	0,84 ± 0,01	0,73 ± 0,01 *	0,93 ± 0,01 */**
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63 ± 0,12	17,86 ± 0,52*	23,83 ± 1,13 */**
Фібронектин, мкг/мл	334,94 ± 12,04	424,21 ± 13,35*	525,30 ± 22,19 */**
α_2 -МГ, ммоль/л	2,35 ± 0,12	4,93 ± 0,13*	6,34 ± 0,14 */**
ФРФ, нмоль/л	17,92 ± 1,07	36,13 ± 2,52 *	53,23 ± 2,29 */**
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41 ± 0,02	3,65 ± 0,03 *	3,99 ± 0,02 */**
H ₂ S, мкмоль/л	74,2 ± 3,1	43,7 ± 2,4 *	23,5 ± 1,7 */**
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,9 ± 0,42	30,6 ± 1,04 *	62,8 ± 1,97 */**
NO, мкмоль/л	17,62 ± 1,43	9,54 ± 0,53 *	7,12 ± 0,38 */**
ЕТ-1, пмоль/л	6,01 ± 0,94	13,27 ± 1,02 *	15,25 ± 0,76 */**

Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО ($P < 0,05$);

** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих 1 групи ($P < 0,05$)

У хворих 2 групи було встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої перевищила показник у ПЗО на 10,7 % ($p < 0,05$), у хворих 1 групи – КЛА була знижена на 13,1 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Нами було встановлено вірогідне зростання вмісту в крові α_2 -МГ (табл.1) у хворих 2 групи (у 2,7 рази проти 2,1 у хворих 1 групи, $p < 0,05$). Показники вмісту церулоплазміну вказують на вірогідне його підвищення у хворих усіх груп спостереження ($p < 0,05$) із вірогідним переважанням у хворих 2 групи (у 1,9 рази проти 1,4 рази у 1 групі, $p < 0,05$). Вміст у крові фібронектину, був підвищений хворих 2 групи (у

1,6 рази, $p < 0,05$), у той час, як у хворих 1 групи його зростання склало у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО. Встановлені розлади балансу ана- та катаболізму колагену супроводжувались істотним зростанням вмісту в крові ФРФ – у 3,1 рази у 2 групі проти 2,1 рази у 1 групі $p < 0,05$). Зазначене явище пояснює індукцію феномену «капіляризації синусоїдів» у хворих на НАСГ із активацією перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, перетворенням їх на міофібробластоподібні клітини із гіперпродукцією колагену в просторі Діссе, розвитком фіброзу на тлі асептичного запалення навколо дистрофічно змінених (стеатоз) гепатоцитів, звуженням синусоїдів і

формуванням прогресуючих розладів портального кровообігу [3, 4, 6].

Інтенсивність лізису низькомолекулярних білків також у хворих 2 групи була вищою: відповідно у 1,7 рази проти 1,5 рази у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Вміст у крові H_2S у хворих обох груп був знижений: відповідно у 1,7 рази та 3,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО. Показники функціонального стану ендотелію вказують на його істотну дисфункцію: вміст у крові NO був істотно знижений у хворих обох груп з вірогідно значимим дефіцитом у хворих 2 групи: у 2,5 рази проти 1,8 рази у 1 групі ($p < 0,05$), вміст у крові $ET-1$ навпаки перевищив показник у ПЗО відповідно у 2,2 та 2,5 рази ($p < 0,05$), що вказує на істотне переважання вазоконстрикторів та дефіцит ендотелійрелаксуючого фактора і

сприяє гіпоксії, ішемії паренхіми печінки та нирок, і є додатковими факторами пошкодження внаслідок кисневого та енергетичного голодування. Вміст у крові гомоцистеїну вірогідно зростав у хворих обох груп відповідно у 3,1 та 6,4 рази ($p < 0,05$), що у хворих 2 групи у сильній взаємозалежності ($r = 0,65-0,85$, $p < 0,05$) корелювало із показниками гіперліпідемії: $ЗХС$, $ТГ$, $ХС ЛПНГ$, $ІА$ ($p < 0,05$) та ендотеліальної дисфункції: NO ($r = -0,74$, $p < 0,05$), $ET-1$ ($r = 0,63$, $p < 0,05$), а також із вмістом H_2S ($r = -0,79$, $p < 0,05$). Взаємозалежність вищезазначених змін показників гомеостазу компонентів сполучної тканини ПКМ та вмістом у крові H_2S підтверджує наявність встановлених кореляційних взаємозв'язків (табл. 2).

Таблиця 2 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу, протеолізу, колагенолізу та показниками функціонального стану печінки, ліпідного спектру крові, функціонального стану ендотелію та вмісту в крові гідрогенсульфіду у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ХХН (r, p)

Показник	АсАт	АлАТ	ГГТ	ЗХС	ТГ	ЛПНГ	H_2S	Гомоцистеїн	NO	$ET-1$
ВОП	0,39*	0,43*	0,10	0,33*	0,35*	0,38*	-0,59*	0,43 *	-0,34*	0,22
БЗОП	0,46*	0,53*	0,54*	0,39*	0,42*	0,51*	-0,67*	0,65*	-0,57*	0,53*
ГА	0,34*	0,37*	0,23	0,16	0,15	0,18	-0,53*	0,54*	-0,38*	0,43*
СК	0,51*	0,55*	0,36*	0,20	0,22	0,25	-0,57*	0,58*	-0,31*	0,37*
Фібронект.	0,53*	0,59*	0,43*	0,37*	0,32*	0,38*	-0,68*	0,63*	-0,45*	0,33*
Лізис АА	0,44*	0,45*	0,21	0,17	0,09	0,11	-0,44*	0,24	-0,37*	0,34*
КЛА	0,41*	0,45*	0,32*	0,21	0,17	0,08	-0,43*	0,27	-0,33*	0,37*
ММП-1	0,44*	0,47*	0,38*	0,19	0,16	0,13	-0,49*	0,19	-0,35*	0,36*
ФРФ	0,49*	0,57*	0,54*	0,41*	0,47*	0,53*	-0,75*	0,66*	-0,58*	0,57*

Примітка: * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$)

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, за коморбідності з ХХН встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок недостатньої активації колагенолізу та протеолізу, істотного дисбалансу в системі метаболізму СТ, що призводить до прогресуючого фіброзування печінки та нирок та порушення їх функцій. Цьому сприяло порушення гомеостазу H_2S , що підтверджують дані кореляційного аналізу (табл. 2). За умов дефіциту H_2S та гіперпродукції гомоцистеїну за коморбідності НАСГ із ХХН I-II ст. активуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають внаслідок активації системи фіброблас-

тів, гіперпродукції ФРФ, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, ГА та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів ПКМ, вищим ступенем гіпер- та дисліпідемії з переважанням проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, зростанням ІА ($p < 0,05$), вищим ступенем дисфункції ендотелію (дефіцит NO та гіперпродукція $ET-1$ ($p < 0,05$)). Протективна роль H_2S у прогресуванні жирової хвороби печінки пояснюється його антиоксидантним, антиапоптотичним, протизапальним, вазодилатуючим та антигіпоксантичним ефектами, здатністю стимулювати ангіогенез, знижувати вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмувати активність фібробластів [3, 9, 10].

Висновки

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХХН I-II стадії ступінь фібротичних змін у печінковій тканині за біохімічним індексом фіброзу перевищує такі у хворих на НАСГ без коморбідної патології нирок. Середній показник сумарного біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ 1 групи перевищив показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$), 2 групи – у 2,6 рази ($p < 0,05$).

2. У хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів (фібронектину), яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолізу (КЛА) на тлі активації інгібіторів протеїназ ($\alpha 2$ -МГ), що супроводжується гі-

перпродукцією фактора росту фібробластів, гомоцистеїну, ендотеліну-1, дефіцитом ліберації гідрогену сульфідів та монооксиду нітрогену. За умов коморбідності НАСГ із ХХН I-II ст. активуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають, незважаючи на компенсаторну активацію колагенолізу, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, ГА та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів ПКМ, вищим ступенем гіпер- та дисліпідемії з переважанням проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, зростанням ІА ($p < 0,05$), вищим ступенем дисфункції ендотелію (дефіцит NO та гіперпродукція ET-1 ($p < 0,05$)), що призводять до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективною подальших досліджень у даному напрямку є встановлення ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну на перебіг

хронічної хвороби нирок та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу та фіброзуювальних реакцій у печінці та нирках.

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. Fujii H, Kawada N. [Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis]. *J. Gastroenterol.* 2012;47(3): 215-225. doi: 10.1007/s00535-012-0527-x.
3. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. [NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications]. *Gut Liver.* 2012;6(2):149-171. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.149.
4. Pagadala MR, McCullough AJ. [The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis]. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487-504. doi: 10.1016/j.cld.2012.05.006.
5. Day CP, Anstee QM, Targher G. [Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:330-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA NASH Clinical Research Network (CRN). [Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings]. *Hepatology.* 2011;53:810–820. doi: 10.1002/hep.24127.
7. Fan HN, Chen NW, Shen WL et al. [Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis]. *Mol. Med. Rep.* 2015. 12 (3): 3351-3358. doi: 10.3892/mmr.2015.3873
8. Khukhlina OS, Mandryk OIe. *Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia* [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment]. Chernivtsi: Ukraine, 2014. 204 p.
9. Fan HN, Wang HJ, Yang-Dan CR et al. [Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells]. *Mol. Med. Rep.* 2013. 7 (1): 247-253.

10. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace J L. [The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology*. 2006. 131 (1): 259–271.
 11. Guo C, Liang F, Shah Masood W, Yan X. [Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulphydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF- κ B dependent anti-inflammation pathway]. *European Journal of Pharmacology*. 2014. 725 (1): 70–78.
 12. Han YP, Zhou L, Wang J et al. [Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen]. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004. 279 (6): 4820–4828.
 13. Kajimura M, Fukuda R, Bateman RM et al. [Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO and H₂S Gas Biology]. *Antioxidants & Redox signaling*. 2010. 13: 57-193.
 14. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM [Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States]. *Hepatology*. 2013. 57: 1357–1365.
 15. Marcuccilli M, Chonchol M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci*. 2016. 17 (562): 3-15. doi:10.3390/ijms17040562.
- (received 30.06.2018, published online 30.09.2018)**
(одержано 30.06.2018, опубліковано 30.09.2018)

Abstract

**Ye. B. Sharhorodska,
O. S. Shkolnik,
H. V. Makukh,
Ya. M. Korinec,
N. M. Prokopchuk,**

*Institute of Hereditary Pathology of
the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine, 31A Lysenko
str., Lviv, 79008, Ukraine*

**RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE SPECTRUM
OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN NEWBORNS AND
THE TIMING OF THEIR DIAGNOSIS**

Introduction. Annually more than 5.5 thousand of children with congenital heart defects are born in Ukraine. 14 % of children with cardiac anomalies die during the first week of life and 25 % of them – during the first month, and about 40 % do not survive up to 1 year. An important factor is the time of diagnosis the congenital heart defects (prenatal or postnatal), and actions to be taken.

Purpose. We are to study the structure of congenital heart defects among newborn babies, according to medical records of the Regional Clinical Hospital in Lviv during 5 years and to analyze the possibilities and the results of their prenatal diagnosis.

Materials and Methods. The analysis of health and statistical data of primary medical documentation has been done and the history cases of the 172 newborns with congenital heart diseases during 2011-2015 were analyzed. The inclusion criterion was the history of the newborn development with a clinical diagnosis of “Congenital heart disease”, according to the International Classification of Diseases -10 (Q20-Q28).

Results and Discussion. During 5 years, among 15 429 newborns 172 children were born with heart defects. The frequency of congenital heart disease was 1.1 %. It is established that in the spectrum of this disease the first place is in the structure of congenital heart defects with arteriovenous discharge of blood (“pale”) – 102 (59.6 %); the second place is taken by heart diseases with reduced or normal blood flow: 49 (28.5 %); the third – by heart diseases without discharge of blood, with the presence of obstacles at the level of the valves or major blood vessels – 14 (8.1 %). The fourth are the heart diseases that are rare – 7 (4.1 %). 28 (16.3 %) children identified concomitant congenital pathology: multiple congenital malformations – 12 (7.0 %), chromosomal disorders, 7 (4.1 %) and congenital malformations of the nervous system – 6 (3.5 %). We have set that 40.1% of the heart defects were diagnosed prenatally. In one female patient (1.5 %) heart defect was detected during the first trimester, 24 (35.8 %) – during the second trimester, 42 (62.7 %) during the third trimester of pregnancy.

Conclusions. In the structure of congenital heart defects among newborns the most common are defects with arteriovenous discharge of blood – 102 (59.6 %). 28 (16.3 %) children were born with concomitant congenital pathology, among them 7 (4.1 %) – with chromosomal pathology. According to the ultrasound prenatal diagnosis 40.1 % were diagnosed with congenital heart defects, and 59.9 % – constituted a reduction reserve of perinatal morbidity and mortality with timely diagnosis.

Keywords: congenital heart defects, prenatal diagnosis, newborn babies, retrospective analysis.

Corresponding author: o.shkolnyk@gmail.com

Резюме

Є. Б. Шаргородська,
О. С. Школьник,
Г. В. Макух,
Я. М. Корінець,
Н. М. Прокопчук,

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31А, м. Львів, Україна, 79008

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СПЕКТРУ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ТЕРМІНІВ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

Мета: Вивчити спектр вроджених вад серця у новонароджених дітей і проаналізувати можливості та результати їх пренатальної діагностики.

Матеріали і методи. Проведено аналіз медико-статистичних даних первинної медичної документації: 172 історії новонароджених з вродженими вадами серця за 2011-2015 роки. Вивчено історії розвитку новонародженого з діагнозом клінічним «Вроджена вада серця» згідно МКХ-10 (Q20-Q28).

Результати. За 5 років серед 15429 новонароджених народилось 172 дітей з вадами серця. Частота вроджених вад серця складала 1,1 %. У спектрі даної патології на 1 місці в структурі вроджених вад серця були вади з артеріовенозним скиданням крові («бліді») – 102 (59,6 %); на 2 – вади серця зі зменшенням або нормальним кровотоком: 49 (28,5 %); на 3 – вади серця без скидання крові, з наявністю перешкоди на рівні клапанів або великих судин – 14 (8,1 %). На IV місці були вади серця, що рідко зустрічаються – 7 (4,1 %). У 28 (16,3 %) дітей виявлено супутню вроджену патологію: множинні вроджені вади розвитку – 12 (7,0 %), хромосомна патологія – 7 (4,1 %) та вроджені вади розвитку нервової системи – 6 (3,5 %). Встановлено, що 40,1 % вад серця були діагностовані пренатально. У однієї пацієнтки (1,5 %) вада серця була виявлена в I триместрі, у 24 (35,8 %) – у II триместрі, у 42 (62,7 %) – у III триместрі вагітності.

Висновки. У структурі вроджених вад серця серед новонароджених дітей найчастішими були вади з артеріовенозним скиданням крові – 102 (59,6 %). У 28 (16,3 %) дітей відмічена супутня вроджена патологія, з них у 7 (4,1 %) – хромосомна патологія. За даними ультразвукової діагностики виявлено пренатально 40,1 % вроджених вад серця, а 59,9 % – при своєчасній діагностиці становлять резерв зниження показників перинатальної захворюваності та смертності.

Ключові слова: вроджені вади серця, пренатальна діагностика, новонароджені діти, ретроспективний аналіз.

Резюме

Е. Б. Шаргородская,
Е. С. Школьник,
Г. В. Макух,
Я. М. Коринец,
Н. Н. Прокопчук,

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», ул. Лысенко, 31А, г. Львов, Украина, 79008

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СПЕКТРА ВРОДЖЕНИХ ПОРОКІВ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ТЕРМІНІВ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

Цель: Изучить спектр врожденных пороков сердца у новорожденных детей, возможности и эффективность их пренатальной диагностики.

Материалы и методы. Проведен анализ медико-статистических данных первичной медицинской документации: 172 истории новорожденных детей с врожденными пороками сердца в 2011-2015 годы.

Результаты. За 5 лет среди 15429 новорожденных родилось 172 детей с пороками сердца. Частота врожденных пороков сердца составляла 1,1 %. В спектре данной патологии на 1 месте в структуре были пороки сердца с артериовенозным сбросом крови (лево-правым шунтом, «бледные») – 102 (59,6 %), на 2 месте – пороки сердца

с уменьшенным или нормальным кровотоком: их было 49 (28,5 %), причем, пороки сердца с уменьшенным или нормальным кровотоком в малом круге кровообращения, сопровождающиеся цианозом, составляли 44 (25,6 %), а пороки сердца с цианозом и с увеличенным кровотоком в малом круге кровообращения – всего 5 (2,9 %). На 3 месте в структуре были пороки сердца без сброса крови, с наличием препятствия на уровне клапанов или крупных сосудов – 14 (8,1 %). И на 4 – пороки сердца, которые редко встречаются – 7 (4,1 %). Установлено, что 40,1 % пороков развития сердца были диагностированы пренатально. У одной пациентки (1,5 %) порок сердца был обнаружен в I триместре, у 24 (35,8 %) – во II триместре, у 42 (62,7 %) – в III триместре беременности.

Выводы. В структуре врожденных пороков сердца среди новорожденных детей наиболее частыми были пороки с Артериовенозным сбросом крови – 102 (59,6 %). У 28 (16,3 %) детей отмечено сопутствующую врожденную патологию, из них у 7 (4,1 %) – хромосомную патологию. По данным ультразвуковой диагностики выявлено пренатально 40,1 % врожденных пороков сердца, а 59,9 % – при своевременной диагностике составляют резерв снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, пренатальная диагностика, новорожденные дети, ретроспективный анализ.

Автор, відповідальний за листування: o.shkolnyk@gmail.com

Вступ

Щорічно в Україні народжується більше 5,5 тисяч дітей із вродженими вадами серця (ВВС) та магістральних судин, більшість із яких потребує кардіохірургічної допомоги. У структурі вроджених аномалій у дітей 23,8 % складають вроджені аномалії системи кровообігу, темп зростання яких у порівнянні з 2010 роком складає майже 3,5 %. Змінюється і структура ВВС у напрямку збільшення питомої ваги більш важких клінічних та поєднаних форм вроджених вад серця [1]. Зараз в Україні у цілому нараховується 60360 дітей з ВВС – 7,95 на 1000 дітей, що складає 7,95 випадків на 1000 дітей (у 2013 році – 66 984 або 8,38 на 1000 дітей) [2].

За даними Лазоришинця В.В. та співавт., понад 2 % дітей народжуються з різними вадами розвитку, з яких 25 % – вроджені вади серця. Однак складність становить той факт, що близько 50 % серцевих аномалій припадає на складні вади серця, такі як транспозиція магістральних артерій (ТМА), єдиний шлуночок серця (ЕШС), атрезія легеневої артерії (АЛК), синдром гіпоплазії лівого серця (СГЛС) і т.д., при яких надання спеціалізованої медичної допомоги необхідно в перші дні, місяці, а часом і години життя дитини [1]. Наприклад, Boguta L.Yu. et al., пові-

домляє, що серед дітей, які народжуються з серцевими аномаліями, 14 % помирають в перший тиждень життя, 25 % – протягом першого місяця, близько 40 % – не доживають до 1-го року [3]. Відомо, що вроджені вади серця часто пов'язані з хромосомними аномаліями, що виявляються при каріотипуванні більш ніж у 1/3 хворих з вродженими вадами серця [4]. Найчастіше виявляють трисомії по хромосомам 21, 18 і 13, проте існує близько двадцяти спадкових синдромів, які часто супроводжуються вродженими вадами серця [5,6].

При вивченні можливості пренатальної діагностики ВВС під час вагітності, ряд дослідників єдині в думці, що на сьогоднішній день всі вади серця можна діагностувати, причому в I триместрі вагітності, але результат діагностики напряму залежить від якості ультразвукової апаратури, професіоналізму спеціаліста, та терміну звернення жінки на консультацію [6, 7].

Важливим чинником є також тип вродженої вади серця, які можуть траплятися ізольовано або в поєднанні одна з одною, або з іншими вадами розвитку. Вроджені вади серця – це анатомічні дефекти будови серця, його клапанного апарату або його судин, що виникли внутрішньоутробно, та призводять до гемодинамічних порушень. Класифікація ВВС представляє чи-

малу складність, за рахунок їх численності (понад 200), а також часто, пов'язана з поєднаним характером патології [8]. Все ж при всьому розмаїтті цих аномалій, порушення гемодинаміки відбувається в основному внаслідок двох факторів (або їх поєднання): наявності перешкоди на нормальному шляху кровотоку та зміни нормального напрямку руху крові (так зване шунтування або скидання крові) [1, 7].

Досить великим (понад 40) є нозологічний спектр вроджених вад серця, хоча основну масу (80 %) складають 8 вад: а) дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП); б) дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП); в) відкрита артеріальна протока (ВАП); г) коарктація аорти (КА); д) стеноз аорти (СА); е) транспозиція магистральних судин (ТМС); ж) тетрада Фалло (ТФ). [1, 7, 8]. Діагноз природжених вад не легкий, але, як очевидно, з урахуванням клінічних проявів, можливий вже до кінця першого року життя. Його своєчасність визначає характер і ефективність лікування, а отже, і тривалість життя [9, 10].

Клінічні прояви і перебіг захворювання визначаються видом вади, характером гемодинамічних порушень і термінами появи декомпенсації кровообігу. Важливим чинником є термін діагностики ВВС (пренатальної чи постнатальної), і відповідно вжиті адекватні заходи. В основі раннього виявлення будь-якої вродженої вади розвитку лежить добре організований скринінг вагітних жінок. У багатьох країнах світу ехокардіографія плода є рутинним методом дослідження для всіх вагітних. Однак, досвід зарубіжних колег показує, що навіть при грубих серцевих аномаліях, підозра на ваду серця виникає лише у половині випадків. Середній рівень виявлення ВВС у Західній Європі становить 19-49 %, у Східній – 8 %. Це пов'язано з низькою кваліфікацією лікарів в області фетальної кардіології та недостатнім охоптом вагітних жінок систематичним ультразвуковим дослідженням [6].

Незважаючи на успіхи діагностики, частина природжених аномалій розвитку системи кровообігу не може бути виявленою внутрішньоутробною за допомогою стандартних методів скринінгу, хоча досить часто маніфестація цих синдромів відбувається у пізніх термінах гестації або в постнатальному періоді. Необхідними є дані щодо структури вроджених вад розвитку системи кровообігу серед новонароджених дітей в регіоні та про можливості їх пренатальної діа-

гностики, для удосконалення системи профілактики, ранньої діагностики та своєчасної корекції даної патології у системі заходів медико-генетичного консультування.

Мета: Вивчити структуру ВВС серед новонароджених дітей за даними медичної документації Обласної клінічної лікарні м. Львова (ОКЛ) за 5 років (2011-2015pp) та проаналізувати можливості та результати їх пренатальної діагностики.

Завданням даного дослідження було проаналізувати спектр природжених вад розвитку серед новонароджених, наявність у них супутньої патології, провести оцінку можливостей пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології та її ефективність серед даного контингенту новонароджених дітей.

Матеріали і методи дослідження. Проведено аналіз медико-статистичних даних первинної медичної документації: 172 історії новонароджених (форма №113/о) з ВВС дитини за 2011-2015 роки з архіву ОКЛ м. Львова. Критерієм включення в групу були історії розвитку новонародженого з діагнозом клінічним «Вроджена вада серця» згідно МКХ-10 (Q20-Q28 Вроджені вади розвитку системи кровообігу). ОКЛ м. Львова відноситься до установ IV рівня акредитації, де концентруються вагітні жінки з екстрагенітальною патологією з всієї області, а також жінки з вадами розвитку плода.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз архівної документації – карт розвитку новонародженого з вродженими вадами серця, які народились в акушерському відділенні Обласної клінічної лікарні м. Львова за період з 2011 по 2015 роки показав, що за 5 років народилось 172 дітей з вадами серця (серед 15429 новонароджених). Частота ВВС складала 1,1 %. Даний показник співпав з даними літератури, згідно яких близько 1 % дітей народжується з цією патологією [1, 2, 5].

Серед багатьох класифікацій ВВС, що існують, найбільш поширена є загальноприйнята класифікацією ВВС, яка розрізняє вади серця за гемодинамікою [7]. Аналіз отриманих даних показав, що на 1 місці в структурі ВВС мали вади серця з артеріовенозним скиданням крові (з ліво правим шунтом, «бліди») – 102 (59,6 %). На другому місці – вади серця зі зменшеним або нормальним кровотоком: їх було 49 (28,5 %), причому, вади серця зі зменшеним або нормальним кровотоком в малому колі кровообігу, що супроводжуються ціанозом, складала 44

(25,6 %), а вади серця з ціанозом і із збільшеним кровотоком у малому колі кровообігу – всього 5 (2,9 %). На 3 місці в структурі ВВС були вади серця без скидання крові, з наявністю перешко-

ди на рівні клапанів або великих судин – 14 (8,1 %). Та на 4 – вади серця, що рідко зустрічаються – 7 (4,1 %) (табл.1).

Таблиця 1 – Спектр вроджених вад серця у новонароджених дітей

Нозологія	Кількість дітей (абс./%)		Термін проведення хірургічної корекції	Пренатальна діагностика можлива/неможлива+,-
	Абс.	%		
1. Вади серця без скидання крові, з наявністю перешкоди на рівні клапанів або великих судин	14	8,1		+
Коарктація аорти	6	3,5	невідкладно	+
Стеноз легеневої артерії	8	4,6	невідкладно	+
2.Вади серця з артеріовенозним скиданням крові (з ліво правим шунтом)	102	59,3		+
Дефект міжшлуночкової перетинки	12	7,0	3-6 міс.	+
Дефект міжшлуночкової перетинки +ВОВ	16	9,3	3-6 міс.	+
ДМШП+ДМПП+ВОВ+ВАП	35	20,3	1-3 міс.	+
ВОВ,ВАП	39	22,6	1 міс.	+
3. Вади серця зі зменшеним або нормальним кровотоком	49	28,5		+
3А.Вади серця зі зменшеним або нормальним кровотоком в малому колі кровообігу, що супроводжуються ціанозом	44	25,6		+
АВ комунікація	4	2,4	3-6 міс.	+
Гілоплазія лівих відділів серця	18	10,5	невідкладно	+
Тетрада Фалло	11	6,4	До 1 міс.	+
Транспозиція магістральних судин	7	4,7	3 тиж.	+
Недостатність трикуспідального клапану	2	1,2	за станом	+
Аномалія Ебштейна	2	1,2	за станом	+
3Б. Вади серця з ціанозом і із збільшеним кровотоком в малому колі кровообігу	5	2,9		+
Єдиний шлуночок	1	0,6	за станом	+
Аномальний дренаж легеневих вен	1	0,6	1 міс.	+
Гілоплазія правого шлуночка	3	1,7	за станом	+
4. Різні вади серця, що рідко зустрічаються	7	4,1		+
Двостулковий аортальний клапан	4	2,3	за станом	+
Кардіомегалія	1	0,6	за станом	+
Порушення ритму серця	1	0,6		+
Декстрокардія	1	0,6		+
Всього	172	100,0		+

У структурі ВВС новонароджених дітей, що вивчалися, невідкладної хірургічного втручання потребували 32 (18,6 %) дітей: 6 (3,5 %) дітей з коарктацією аорти, 8 (4,6 %) – з стенозом легеневої артерії, 18 (10,5 %) – з гілоплазією лівих відділів серця. Хірургічна корекція протягом першого місяця необхідна була дітям з тетрадою Фалло -11 (6,4 %), та аномальним дренажем легеневих вен – 1 (0,6 %) випадків. Від 55 % до

70 % таких дітей без хірургічної корекції не доживають до 1-го року, а складність діагностики, особливо в перші тижні, місяці життя дитини надзвичайно висока [1].

Отримані нами дані про структуру ВВС співпадають з аналогічними літературними повідомленнями, які свідчать, що частота окремих вад серця все ж домінує, а саме – 31 % дефект міжшлуночкової перегородки; 5–8 % стеноз

перешийка аорти; 7 % дефект міжпередсердної перегородки; 7 % незарощена артеріальна протока; 7 % стеноз клапана легеневої артерії; 3–6 % стеноз аортального клапана; 5,5 % Тетрада Фалло [1, 2].

Після народження стан новонароджених дітей з ВВС характеризувався наявністю важких ускладнень та вимагав виконання реанімаційних заходів. Серед новонароджених дітей зазначеною патологією 81 (47,1 %) потребували переведення у відділення інтенсивної терапії для подальшого спостереження, лікування у спеціалізованих відділеннях. У 3 (1,7 %) випадках зафіксована летальність у першу добу після

народження. Лише 88 (51,2 %) дітей цієї групи були виписані додому для подальшого спостереження у педіатра та кардіолога. Слід вказати, що у пологовому будинку природжені вади серця діагностуються у 47 %, випадків, а до року – у 93 % [3]. Тобто, слід підвищити настороженість щодо виявлення ВВС у дітей в ранньому постнатальному періоді.

Зважаючи на те, що часто ВВС є однією із множинних вроджених вад розвитку (МВВР) або проявом хромосомної патології, проведено аналіз супутньої вродженої патології у новонароджених дітей з ВВС (Табл.2).

Таблиця 2 – Супутня патологія у новонароджених дітей з вродженими вадами серця

Нозологія	Кількість дітей (абс./%)	
	Абс.	%
Вроджені вади розвитку центральної нервової системи	6	3,5
Хромосомна патологія	7	4,1
Множинні вроджені вади розвитку	12	7,0
Діафрагмальна кила	1	0,6
Атрезія 12-палої кишки	1	0,6
Незарощене м'яке піднебіння	1	0,6
Всього (n = 172)	28	16,3

Результати дослідження засвідчили, що 28 (16,3 %) дітей мали супутню вроджену патологію, найбільш часто – МВВР – 12 (7,0 %), хромосомну патологію – 7 (4,1 %) вроджені вади розвитку центральної нервової системи (ВВР ЦНС) – 6 (3,5 %) (табл.2).

Проведено вивчення результатів медико-генетичного консультування та пренатальної діагностики випадків ВВС, що аналізувались (табл.3).

Таблиця 3 – Пренатальна діагностика вроджених вад серця

Показник	Кількість дітей (абс./%)	
	Абс.	%
ВВС діагностовано	69	40,1
ВВС не діагностовано	103	59,9
Не проводилась пренатальна діагностика	19	11,0
Рекомендована інвазійна пренатальна діагностика	8	4,7
Проведена інвазійна пренатальна діагностика	3	1,7
Відмова пацієнтки від інвазійної пренатальної діагностики	5	2,9
Проведений NIPT тест	2	1,2
Всього	172	100

Встановлено що у 69 (40,1 %) дітей ВВС були виявлені методами пренатальної діагностики, а у 103 (59,9 %) – не були діагностовані; у 19 (11,0 %) жінок основної групи не проводилась ультразвукова діагностика.

Аналіз терміну діагностики ВВС плоду показав, що лише у однієї пацієнтки (1,5 %) ВВС

була виявлена в I триместрі вагітності, у 24 (35,8 %) жінок – у II триместрі. I, на жаль, у більшості випадках – 42 (62,7 %) зазначена патологія були діагностовано у III триместрі вагітності.

У 8 (4,7 %) випадках була рекомендована інвазійна пренатальна діагностика (ІПД) з приво-

ду підозри на хромосомну патологію, але проведена вона була лише у трьох (1,7 %) випадках; 5 (2,9 %) жінок відмовились від ІПД. За програмою комплексного пренатального скринінгу у 2 (1,2 %) жінок при високих ступенях ризику було використано неінвазивний пренатальний тест (NIPT) для виключення основних хромосомних аномалій. Отримано негативний результат на наявність хромосомної патології.

Таким чином, майже 60 % ВВС у плода не виявлялися застосованими методами пренатальної діагностики. Серед цих вад переважно вади серця з артеріовенозним скиданням крові (з лівого правим шунтом): дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки та їх поєднання з відкритим овальним вікном (ВОВ) та відкритою артеріальною протокою (ВАП). Проте, були випадки і великих анатомічних змін, які мали б бути зареєстровані у пренатальному періоді. Такі результати вказують на необхідність покращення підходів до пренатальної діагностики ВВС у плода. Зважаючи на швидкий розвиток можливостей сонографічного об'єднання для пренатальної діагностики і цей чинник, що у роботі аналізуються дані за 2011-2015, припускаємо, що актуальний показник щодо частоти виявлених у пренатальному періоді ВВС є вищим.

Основний ефект пренатальної діагностики стосується зниження кількості ВВС (внаслідок

переривання вагітностей), особливо важких форм, які можна діагностувати внутрішньоутробно. Ще одна область впливу – постнатальна терапія, від своєчасності якої залежить доля дітей, які народилися з критичними ВВС. Кваліфікована неінвазивна та інвазивна пренатальна діагностика з встановленим діагнозом вад серця дозволяє своєчасно організувати професійну допомогу дітям з ВВС, пологи в спеціалізованих центрах, які мають можливості для такої терапії або хірургічного втручання, та сприяти покращенню показників перинатальної захворюваності та смертності.

Прогноз при ранньому виявленні та можливості радикального лікування відносно сприятливий. При відсутності такої можливості – сумнівний або несприятливий [1, 7, 9, 10]. Отже, ця обставина диктує необхідність якомога більш раннього пренатального виявлення ВВС, що дозволяє прийняти рішення про доцільність збереження вагітності і, в разі її пролонгування, розробити найбільш адекватну тактику її подальшого ведення.

Медико-генетичне консультування, застосування сучасних методів пренатальної діагностики у комплексній діагностиці складних ВВС у плода з урахуванням перспективності постнатальної кардіохірургічної корекції дітям з вродженими вадами серця буде резервом зниження захворюваності та інвалідності у дітей.

Висновки

1. У структурі ВВС серед новонароджених дітей найчастішими є вади серця з артеріовенозним скиданням крові – 102 (59,6 %), на 2 місці – вади серця зі зменшеним або нормальним кровотоком – 49 (28,5 %), на 3 місці – вади серця без скидання крові, з наявністю перешкоди на рівні клапанів або великих судин – 14 (8,1 %); на 4 – вади серця, що рідко зустрічаються – 7 (4,1 %).

2. У 28 (16,3 %) дітей виявлено супутню вроджену патологію: множинні вроджені вади

розвитку – 12 (7,0 %), хромосомна патологія – 7 (4,1 %) та ВВР ЦНС – 6 (3,5 %).

3. За даними ультразвукової діагностики виявлено пренатально 40,1 % ВВС, а 59,9 % ВВС – при своєчасній діагностиці могли би бути резервом зниження показників перинатальної захворюваності та смертності. Неінвазивна пренатальна діагностика дозволила виявити ВВС у І триместрі вагітності в однієї пацієнтки (1,5 %), у II триместрі – у 26 (37,7 %) жінок, у III триместрі вагітності – у більшості випадках – 42 (60,8 %).

ринг частоти даної патології в регіоні, та застосування отриманих результатів для медико-генетичного консультування жінок з підозрою на ВВС у плода, буде мати вагомий медико-соціальний та економічний ефект.

Перспективи подальших досліджень

Вдосконалення системи профілактики, прогнозування і ранньої діагностики вроджених вад розвитку серця у заходах прекоцепційної профілактики та пренатальної діагностики, моніто-

References (список літератури)

1. Lazoryshinets VV. [Tactical and strategic issues of Ukrainian cardiac surgery and interventional cardiology as effective tools to ensure the current level of aid to the population with cardiovascular disease]. *Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurhii*, 2016;3(suppl.26):9-10. Ukrainian.
2. Horbatiuk OM, Liaturynska OV. [Organization and prospects of development of perinatal care in Ukraine]. *Neonatology, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 2014;T. IV.4(14):5-10. Ukrainian.
3. Boguta LYu, Rudenko NN, Emets IN. [Surgical Treatment Of Congenital Heart Diseases In Infants]. *Sovremennaya Pediatriya*, 2013;7,145-147. Ukrainian.
4. Connor JA., Hinton RB., Miller EM., Sund K.L., Ruschman J.G., Ware S.M. Genetic testing practices in infants with congenital heart disease *Congenit. Heart Dis.*, 2014; 9(2),158-67. doi: 10.1111/chd.12112.
5. Page JM, Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.*, 2016;. 59(3), 498-508.
6. Njim TN. Late Pregnancy Outcomes among Women who Attended and Women who did not Attend First Trimester Antenatal Care Visits in a Suburban Regional Hospital in Cameroon. *Int J MCH AIDS*, 2016;Vol. 5(1), 14-23.
7. Kovalenko OS, Lepokhina HS, Zazarkhov OYu, Zlepko SM. [Classification of the risk of perinatal life of newborns]. *Environment & Health*. 2016; 4, 52-54. Ukrainian.
8. Reich JD, Haight D and Reich ZS. A comparison of the incidence of undiagnosed congenital heart disease in hospital born and home born children, *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2017;10, (1),71.
9. Melissa B, Rebecca JB., Christina DCh, Tyler CS and Laura LJ-P. Critical congenital heart defects and abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *American Journal of Medical Genetics Part A*,2016; 173,(2), 368-374.
10. Till SR, Everetts D, Haas DM. Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Vol.(12), 2228-2231.

(received 27.07.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 27.07.2018, опубліковано 30.09.2018)

Abstract

L. M. Sizova,
*Ukrainian Medical Stomatological
Academy, 23 Shevchenko str., Pol-
tava, Ukraine, 36011*

**ANALYSIS OF MEASLES INCIDENCE IN THE POLTAVA
REGION**

Introduction. To date, the Global measles and rubella strategic plan is in effect, with the goal of eliminating measles by 2020. However, Ukraine is in the list of 9 countries of the European Region of endemic measles and over the past 15 years, 80 % of cases of this disease were registered among Ukrainians. Thus, the study of the epidemiological characteristics of measles in certain regions of Ukraine in order to strengthen preventive measures on this disease is an actual scientific and practical task.

Purpose. The study was aimed to analysis the measles incidence and vaccination coverage against this disease in the Poltava region, as well as to prognosticate the epidemic trends in the region for the period until 2020.

Materials and Methods. A retrospective epidemiological analysis of data from official statistical reporting documents approved by the Ministry of Health of Ukraine for the period from 2012 to 2018 (6 months) was carried out to analysis the measles incidence. Forecasting the incidence of measles was carried out by the linear regression method using the construction of a polynomial trend line.

Results and Conclusions. Determined that measles incidence of the Poltava region during 2013-2016 registered at a low level (1.16 and 0.14 per 100 thousand population respectively), in 2015 and 2016 cases of the disease was not detected, whereas from 2017 and for the first 6 months of 2018 this indicator increased by 19.3 times – from 1.34 to 25.9 per 100 thousand population, the absolute number of reported cases of measles among children and adults increased by 13.6 and 24 times, respectively. The scope of vaccination against measles in the Poltava region for the period 2012–2016 has a tendency to decrease: among children aged 12 months – in 3.3, 6 and over 7 years – in 2.4 and 5.5 times, respectively. By 2020 a rapid measles incidence rate up to 50.0 per 100 thousand of population is expected in the region.

In order to reduce the risk of occurrence and spread of large epidemic outbreaks of measles in Ukraine, it is recommended to conduct additional immunization among epidemically significant age groups of the population, since preventive vaccinations are a priority task for the health care of Ukraine to overcome the risk of morbidity and mortality of the population from measles.

Keywords: measles, incidence, vaccination, prognosis.

Corresponding author: isizof@gmail.com

Резюме**Л. М. Сизова,***Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011***АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КІР У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Метою дослідження було проведення аналізу захворюваності на кір, рівня охоплення вакцинацією проти даного захворювання у Полтавській області та прогноз тенденції розвитку епідемії у регіоні на період до 2020 року. Встановлено, що захворюваність на кір у Полтавській області протягом 2013–2014 рр. реєструвалася на низькому рівні (1,16 та 0,14 на 100 тис. населення відповідно), у 2015 і 2016 рр. випадків захворювання виявлено не було, тоді як з 2017 і за перші 6 місяців 2018 року даний показник збільшився у 19,3 рази – з 1,34 до 25,9 на 100 тис. населення, а абсолютна кількість зареєстрованих випадків кору серед дітей та дорослих збільшилася у 13,6 і 24 рази відповідно. Охоплення вакцинацією проти кору в Полтавській області за період 2012–2016 рр. має тенденцію до зниження: серед дітей у віці 12 місяців – у 3,3, 6 і старше 7 років – у 2,4 і 5,5 рази відповідно. До 2020 року в регіоні прогнозується зростання захворюваності на кір до 50,0 на 100 тис. населення.

Ключові слова: кір, захворюваність, вакцинація, прогноз.

Резюме**Л. М. Сизова,***Украинская медицинская стоматологическая академия, ул. Шевченко, 23, г. Полтава, Украина, 36011***АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОРЬЮ В ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Целью исследования было проведение анализа заболеваемости корью, уровня охвата вакцинацией против данного заболевания в Полтавской области и прогноз тенденции развития эпидемии в регионе на период до 2020 года. Установлено, что заболеваемость корью в Полтавской области в 2013–2014 гг. регистрировалась на низком уровне (1,16 и 0,14 на 100 тыс. населения соответственно), в 2015 и 2016 гг. случаев заболевания выявлено не было, тогда как с 2017 и за первые 6 месяцев 2018 года данный показатель увеличился в 19,3 раза – с 1,34 до 25,9 на 100 тыс. населения, а абсолютное количество зарегистрированных случаев кори среди детей и взрослых увеличилось в 13,6 и 24 раза соответственно. Охват вакцинацией против кори в Полтавской области за период 2012–2016 гг. имеет тенденцию к снижению: среди детей в возрасте 12 месяцев – в 3,3, 6 и старше 7 лет – в 2,4 и 5,5 раза соответственно. К 2020 году в регионе прогнозируется рост заболеваемости корью до 50,0 на 100 тыс. населения.

Ключевые слова: корь, заболеваемость, вакцинация, прогноз.

Автор, відповідальний за листування: isizof@gmail.com

Вступлення

На сьогоднішній день діє Глобальний стратегічний план боротьби з корью і краснухою на 2012–2020 гг., метою якого є ліквідація кори до 2020 року [1]. По оцінним даним ВООЗ за період з 2000 по 2015 гг. противокорова вакцинація привела до зниження глобальної смертності від даного захворювання на 79 %: з 544000 випадків летальних ісходів в 2000 г. до 134000 – в 2015 г. Однак захворюваність корью не втрає своєї актуальності і,

несмотря на возможность осуществления эффективной профилактики данного заболевания с помощью вакцинации, более 20 млн. человек ежегодно заражаются корью [2].

Во многих странах мира периодически возникают вспышки данного заболевания, основным фактором риска которых является недостаточная иммунологическая защищенность населения вследствие таких факторов, как усиление внутренней и внешней миграции, низкий охват вакцинацией с нарушением ее схем и сроков, а

также необоснованными медицинскими отводами от иммунизации коревой вакциной [2–12].

Проведение обязательной вакцинопрофилактики, в том числе против кори, с применением комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи (КПК), в нашей стране регламентируют Приказы МОЗ № 551 от 11.08.2014 г. «Об усовершенствовании проведения профилактических прививок в Украине» и № 947 от 18.05.2018 г. «О внесении изменений в Календарь профилактических прививок в Украине». Однако на сегодняшний день Украина входит в список 9 стран Европейского региона эндемичных по кори и на протяжении последних 15 лет 80 % случаев данного заболевания регистрировалось именно среди украинцев [13–14]. За последнее время рост заболеваемости корью в Украине наблюдался в 2001, 2006 и 2012 гг. [15–17] и очередная эпидемическая вспышка данного заболевания регистрируется в период 2017–2018 гг.

Таким образом, изучение эпидемиологических характеристик кори в отдельных регионах Украины, с целью усиления профилактических мероприятий относительно данного заболевания, является на сегодняшний день актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования – провести анализ заболеваемости корью и уровень охвата вакцинацией против данного заболевания в Полтавской обла-

сти, а также спрогнозировать тенденции развития эпидемии в регионе на период до 2020 года.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистической отчетной документации, утвержденной МОЗ Украины, за период с 2012 по 2018 (6 месяцев) гг. (форма № 1 – «Отчет об отдельных инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма № 2 – «Отчет об отдельных инфекционных и паразитарных заболеваниях» (ежегодная), форма № 12 – «Отчет о заболеваниях, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания ЛПУ Полтавской области», форма № 70 (полугодовая) – «Отчет о профилактических прививках»).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием редактора Excel (MS Office 2007). Прогнозирование заболеваемости корью осуществляли при помощи построения полиномиальной линии тренда с определением степени достоверности аппроксимации (R^2).

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного эпидемиологического анализа установлено, что общие показатели заболеваемости корью в Полтавской области с 2013 по первую половину 2018 года оставались ниже, чем общегосударственные. Динамика заболеваемости корью в Полтавской области и Украине представлена на рис. 1.

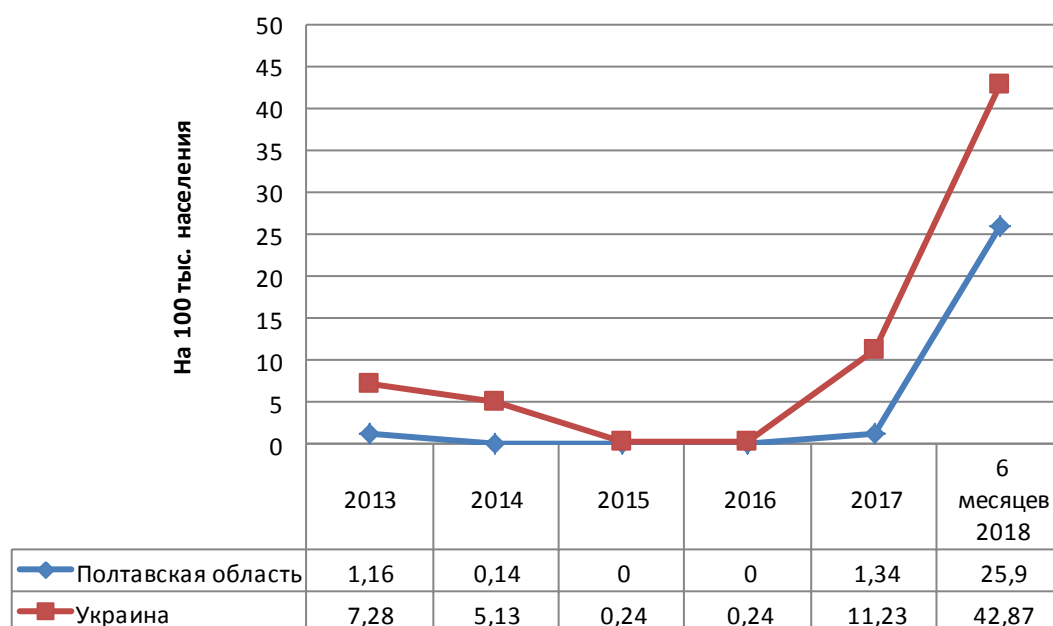


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости корью в Полтавской области и Украине

Как видно на рис. 1, показатели заболеваемости корью в Полтавской области в 2013–2014 гг. регистрировались на достаточно низком уровне, в 2015 и 2016 гг. случаев данного заболевания выявлено не было, тогда как с 2017 и за первые 6 месяцев 2018 года имел место значительный рост данного показателя. Так, если заболеваемость корью в 2017 г. составляла 1,34 на 100 тыс. населения, то уже за 6 месяцев 2018 года увеличилась в 19,3 раза – до 25,9 на 100 тыс. населения. Аналогичную динамику имели показатели заболеваемости корью в Украине, однако, за указанный период увеличились в 3,8 раза, что свидетельствует о более значительном приросте в Полтавской области.

При сравнении абсолютного количества зарегистрированных в Полтавской области за период с 2013 и за первую половину 2018 года случаев кори установлено, что среди детей до 17 лет данный показатель вырос в 13,6 раза, тогда как среди взрослых – в 24 раза. Так, в 2013 г. было выявлено 7 случаев заболевания среди детей и 9 – у взрослых, в 2014 – по 1 случаю, в 2015 и 2016, как указано выше, корь в регионе не регистрировалась, в 2017 – 15 и 4, а за первую половину 2018 – 25 и 216 случаев соответственно, что может быть следствием недостаточного уровня иммунизации среди детей и указывает на необходимость проведения дополнительной вакцинации среди взрослых (рис. 2).

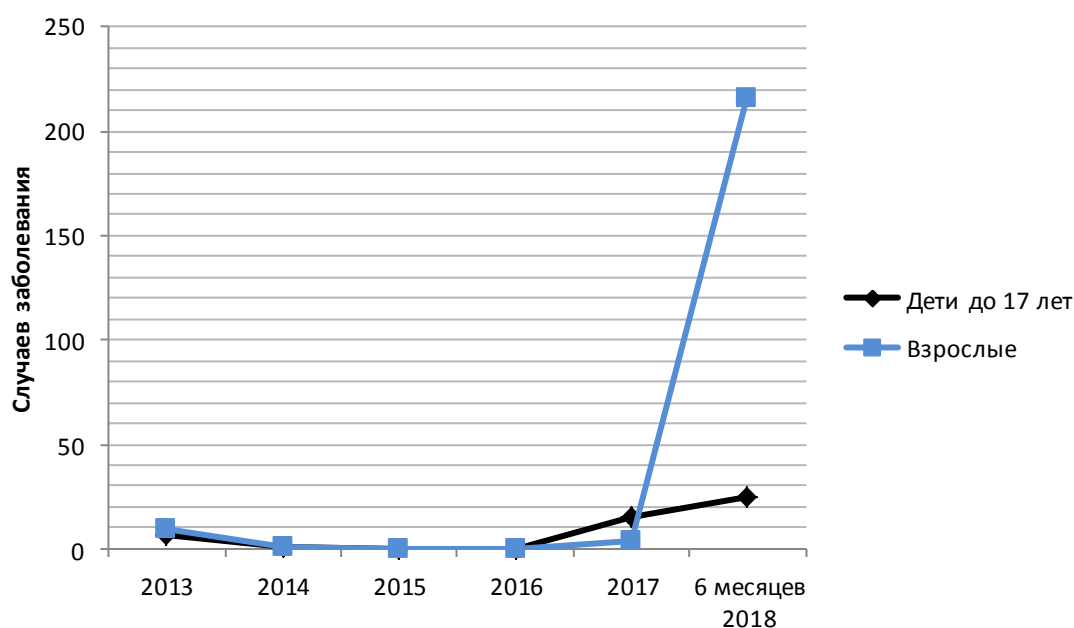


Рисунок 2 – Зарегистрированные случаи заболевания корью среди детей и взрослых в Полтавской области

В дальнейшем мы сочли целесообразным провести анализ охвата населения Полтавской области вакцинацией против кори в предшествующие росту заболеваемости годы. Как известно, для предотвращения вспышек кори прослойка иммунизированных должна составлять не менее 95 % [1–2]. Однако, в ходе проведенного анализа выяснилось, что относительно высокий процент детей, привитых вакцинами КПК, наблюдался лишь в 2012 году и имел постоянную тенденцию к снижению в последующие годы. Так, количество детей иммунизированных в возрасте 12 месяцев снизилось в 3,3 раза за 5

лет, в 6 и старше 7 лет – в 2,4 и 5,5 раза соответственно, чем можно объяснить рост заболеваемости по региону в 2017–2018 гг. (табл.1).

В дальнейшем, на основе имеющихся данных о заболеваемости в Полтавской области, был разработан прогноз развития эпидемии кори в регионе до 2020 года – срока завершения Глобального стратегического плана борьбы с корью и краснухой ВОЗ [2]. Прогнозирование заболеваемости проводилось при помощи построения полиномиальной линии тренда, которая дает графическое представление общей закономерности изменения ряда данных (рис. 3).

Таблица 1 – Охват вакцинацией против кори в Полтавской области в 2012–2016 гг. (%)

Год	Охват вакцинацией		
	КПК 1 (12 месяцев)	КПК 2 (6 лет)	КПК 2 (старше 7 лет)
2012	92,5	96,1	73,7
2013	50,6	51,7	28,4
2014	37,1	26,9	8,0
2015	31,5	46,0	23,4
2016	28,1	40,7	13,5

Согласно полученной прогностической модели, в ближайшие 3 года в регионе ожидается продолжение стремительного роста заболеваемости корью до 50,0 на 100 тыс. населения к 2020 году. Однако при совместных действиях всех специалистов здравоохранения и общественности, а также соответственной финансо-

вой поддержке, в Украине и, в частности, в Полтавской области есть условия для качественного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий против кори, которые отвечают важной стратегической задаче, касающейся глобальной элиминации данного заболевания.

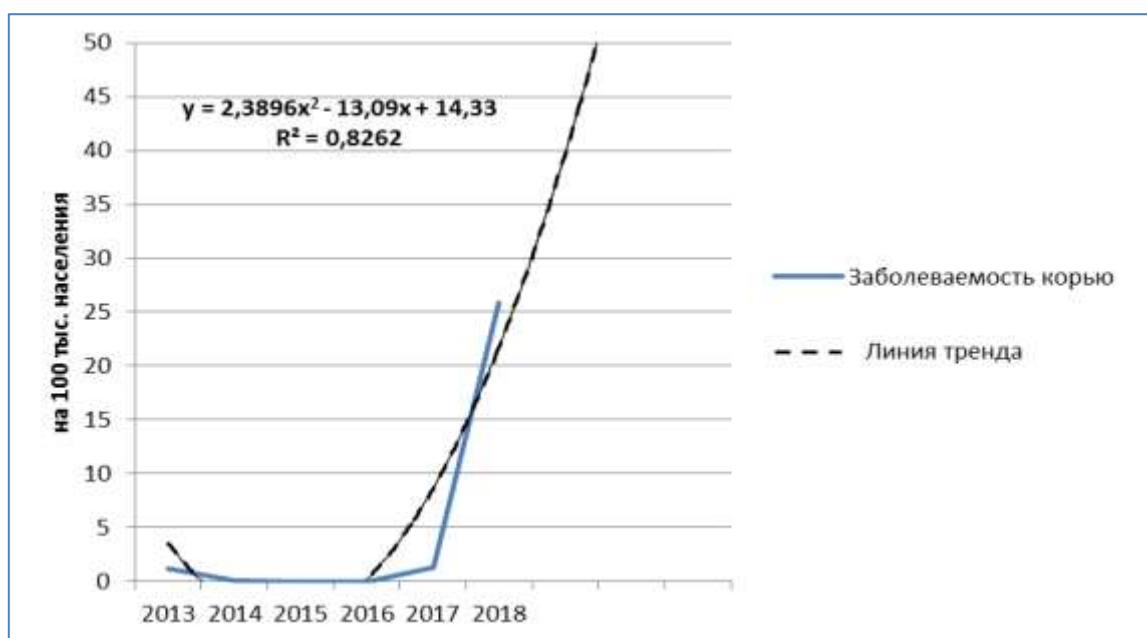


Рисунок 3 – Прогноз заболеваемости корью в Полтавской области до 2020 года

Полученные данные ставят вопрос относительно расширения разъяснительной работы о важности проведения полного курса профилактической вакцинации, как среди детей, так и

среди взрослых, а также увеличению объема государственных закупок необходимых препаратов для расширения доступа населения к бесплатной вакцинации.

Выводы

1. Заболеваемость корью в Полтавской области в 2013–2014 гг. регистрировалась на низком уровне (1,16 и 0,14 на 100 тыс. населения соответственно), в 2015 и 2016 гг. случаев заболевания выявлено не было, тогда как с 2017 и за первые 6 месяцев 2018 года данный показатель увеличился в 19,3 раза – с 1,34 до 25,9 на 100 тыс. населения.

2. В Полтавской области за период с 2013 и по первую половину 2018 года абсолютное количество зарегистрированных случаев кори среди детей и взрослых увеличилось в 13,6 и 24 раза соответственно.

3. Охват вакцинацией КПК в Полтавской области недостаточен и за период 2012–2016 гг. имеет тенденцию к снижению: среди детей в возрасте 12 месяцев – в 3,3, 6 и старше 7 лет – в 2,4 и 5,5 раза соответственно.

4. К 2020 году в регионе прогнозируется рост заболеваемости корью до 50,0 на 100 тыс. населения, что указывает на необходимость расширения разъяснительной работы о важно-

сти проведения полного курса профилактической вакцинации и необходимости дополнительной иммунизации среди эпидемически значимых возрастных групп населения.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении эпидемической ситуации по

отдельным инфекционным нозологиям, а также прогнозировании тенденций развития эпидемий в Украине и ее отдельных регионах.

References (список літератури)

1. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020. World Health Organization 2012, 42 p.
2. Fact sheets. Measles. World Health Organization 2018. Retrieved from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles>.
3. Duru CO, Peterside O, Adeyemi OO. A 5 year review of childhood measles at the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa state, Nigeria. *J. Med. Med. Sci.* 2014;5(4):78–86. doi: 10.14303/jmms.2014.045.
4. Timchenko VN, Kaplina TA, Bulina OV, Leonicheva OA, Khakizimana ZhK, Timofeeva EV. [Actual problems of measles]. *Pediatrician.* 2017;8(3):120–129. doi: 10.17816/PED83120-129 (In Russian).
5. Bayalieva MM, Smelikov YaA. [Diagnostic and treatment of measles in children during an outbreak in 2014–2015]. *Universum: medicina i farmakologiya.* 2015;12(23). Retrieved from: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2839> (In Russian).
6. Pavelkina VF, Markosyan NS, Ampleeva NP, Alferina EN, Almyasheva RZ. [Measles in the Republic of Mordovia: clinical and epidemiological aspects]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016;3(16):59–63. (In Russian).
7. Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Tikhonova NT, Ezhlova EB, Melnikova AA, Dubovitskaya EL, Orlova OS, Basov AA, Frolov RA. [Measles cases by age group during the elimination of infection]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2017;3(94):18–25. (In Russian).
8. Getahun M, Beyene B, Ademe A, Teshome B, Tefera M, Asha A, Afework A, Hailemariam Y, Assefa E, Gallagher K. Epidemiology of laboratory confirmed measles virus cases in Amhara Regional State of Ethiopia, 2004–2014. *BMC Infect. Dis.* 2016;16:133. doi: 10.1186/s12879-016-1457-7.
9. Nazhmedenova AG, Syzdykova MB, Amireev SA. [The epidemiological situation of measles and rubella]. *Vestnik Kazanskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2016;1:140–143. (In Russian).
10. Majumder MS, Cohn EL, Mekaru SR, Huston JE, Brownstein JS. Substandard vaccination compliance and the 2015 measles outbreak. *JAMA pediatrics.* 2015;169(5):494–495. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0384.
11. Piccirilli G, Lazzarotto T, Chierighin A, Serra L, Gabrielli L, Lanari M. Spotlight on measles in Italy: why outbreaks of a vaccine-preventable infection continue in the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(3):355–362. doi: 10.1586/14787210.2015.1003808.
12. Goodson JL, Seward JF. Measles 50 years after use of measles vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(4):725–743. doi: 10.1016/j.idc.2015.08.001
13. Volianska LA. [Epidemic realities of measles in the Ternopil region]. *Aktual'naya Infektologiya.* 2016;2(11):98–103. (In Ukrainian).
14. Daragan GM, Krushinska TYu, Stepanskiy DO, Demchyshyna IV, Kolesnikova IP. [Topical issues of vaccination and epidemiological surveillance over measles and rubella in Ukraine]. *Medicni perspektivi.* 2018;23(1):38–43. (In Ukrainian).

15. Marusik UI. [Measles in children]. *Aktual'naya Infektologiya*. 2017;5:129–133. doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855 (In Ukrainian).
16. Yemets MA. [Epidemic situation in relation to measles and rubella in Ukraine]. *Infektsiini khvoroby*. 2014;3:95–97. (In Ukrainian).
17. Chumachenko TO, Yemets MA. [Effect of measles vaccination for epidemic situation in the world and in Ukraine]. *Profilaktychna medytsyna*. 2013;1–2(20):30–35. (In Ukrainian).

(received 01.08.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 01.08.2018, опубліковано 30.09.2018)

Abstract

V. I. Hula,
*Sumy State University, 31
Sanatorna Str., Sumy 40007,
Ukraine*

**CORRECTION OF THE STRUCTURAL CHANGES
OF THE FUNDAL PART OF STOMACH CONDITIONED BY
THE GENERAL AND INTRACELLULAR DEHYDRATION
OF THE ORGANISM WITH ANTIOXIDANT AND MEMBRANE
PROTECTIVE DRUGS**

This article is devoted to studying the morphological changes of structures of the stomach fundus on the macro- micro- and ultrastructural levels of the organization under conditions of different types and degrees of dehydration on the organism of laboratory rats and the possibility of correction of the morpho-functional state of the stomach tissues with using of ethylmethylisopyridine succinate.

The purpose of the research was to study histological, histochemical, immunohistochemical, ultramicroscopic, and morphometric changes of the stomach fundus structures of laboratory rats in conditions of general and intracellular dehydration of the organism and to determine the possibility of their pharmacological correction with the membrane protective and antioxidant properties (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate).

Materials and methods. 36 white male laboratory rats of mature age and 150–190 g of weight were used for the research. Animals were divided into control and experimental series. The experimental series consisted of 4 groups of 6 rats in each of them. In the first group of animals the general dehydration of the sublethal degree of gravity was created. The second group of rats was in similar conditions, but throughout the experiment of general dehydration they received the intramuscular injections of ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Severe intracellular dehydration conditions were created for the third group of rats. The fourth experimental group of rats consisted of 6 animals that were under similar conditions of intracellular dehydration of the body but they received an ethylmethylhydroxypyridine succinate throughout 30 days of this experiment. The control series consisted of 2 groups of animals that were on the usual drinking and feeding diet and were excluded from the experiment on the 9th day (6 rats) and the 30th day (6 rats) of the research. Experimental animals were also excluded from the research according to the indicated terms. The histological, histochemical, immunohistochemical, ultramicroscopic and morphometric study of the structures of the rat's stomach wall in fundal part under that conditions, as well as statistical analysis of the obtained results was conducted.

Results. The obtained results show the functional ability of mucocytes of the stomach to form a mucous layer on the surface of the mucous membrane of the stomach, to preserve the structural organization of the glands, to reduce the quantitative losses of cells and their destructive-dystrophic changes, to improve the reparative ability and to reduce the intensity of microcirculatory disorders.

Conclusion. It has been discovered that usage of ethylmethylhydroxypyridine succinate is effective for maintaining the vital functions of the fundus of the stomach wall, depending on the type of dehydration.

Keywords: stomach, fundal part, rats, general dehydration, intracellular dehydration, correction, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Corresponding author: viktoriya-gulaya1@gmail.com

Резюме

В. І. Гула,
Сумський державний університет,
вул. Санаторна, 31,
м. Суми, Україна, 40007

КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ЗУМОВЛЕНИХ ЗАГАЛЬНИМ І КЛІТИННИМ ЗНЕВОДНЕННЯМ ОРГАНІЗМУ, ПРЕПАРАТОМ ІЗ АНТИОКСИДАНТНИМИ ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

У даному дослідженні представлені гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультрамікроскопічні та морфометричні зміни структур фундального відділу шлунка лабораторних щурів за умов загального та клітинного зневоднення організму на тлі застосування препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Застосування даного препарату у якості коректора морфологічних змін ушкодженої зневодненням шлункової стінки показало його ефективність у підтриманні життєдіяльності структур фундального відділу шлунка залежно від виду дегідратації. Отримані результати свідчать про підтримання функціональної здатності мукоцитів шлунка до утворення слизового шару на поверхні слизової оболонки шлунка, збереження структурної організації залоз, зменшення кількісних втрат клітин та їх деструктивно-дистрофічних змін, покращення репаративної здатності та зменшення інтенсивності мікроциркуляторних порушень.

Ключові слова: шлунок, фундальний відділ, щури, загальна, клітинна дегідратація, корекція, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Резюме

В. И. Гулая,
Сумский государственный университет,
ул. Санаторная, 31,
г. Сумы, Украина, 40007

КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНДАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОБЩИМ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ ОБЕЗВОЖИВАНИЕМ ОРГАНИЗМА ПРЕПАРАТОМ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ

В данном исследовании представлены гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, ультрамикроскопические и морфометрические изменения структур фундального отдела желудка лабораторных крыс в условиях общего и клеточного обезвоживания организма на фоне применения препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Применение данного препарата в качестве корректора морфологических изменений поврежденной обезвоживанием желудочной стенки показало его эффективность в поддержании жизнедеятельности структур фундального отдела желудка в зависимости от вида дегидратации. Полученные результаты свидетельствуют о поддержании функциональной способности мукоцитов желудка к образованию слизистого слоя на поверхности слизистой оболочки желудка, сохранении структурной организации

желез, уменьшении количественных потерь клеток и их деструктивно-дистрофических изменений, улучшении репаративной способности и уменьшении интенсивности микроциркуляторных нарушений.

Ключевые слова: желудок, фундальный отдел, крысы, общая клеточная дегидратация, коррекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Автор, відповідальний за листування: viktoriya-gulaya1@gmail.com

Вступ

На сьогоднішній час багато наукових робіт присвячено вивченню пошкоджувального впливу оксидативного стресу на органи шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Вченими виявлено, що серед наслідків порушення водно-сольового гомеостазу та стресового вивільнення значної кількості катехоламінів у кровоносне русло є порушення динамічної рівноваги між кількістю вільних радикалів та антиоксидантною системою захисту організму, що провокує різку активацію перекисного окиснення ліпідів. Останнє, за результатами експериментальних даних, призводить до взаємодії надлишку гідропероксидних ліпідів та вільних радикалів із фосфоліпідними структурами клітинних мембран, викликаючи їх деструктивні зміни [3]. У наукових працях Творка В. М. було виявлено, що на фоні дегідратації відбуваються процеси пероксидної дестабілізації ультраструктури мітохондрій міокарда, порушуючи їх енергетичну, білково-синтетичну та транспортну функції. Відбувається значна гіпертрофія переважної більшості мітохондрій з ознаками деструктивних змін [4]. Крюковою Н. О. та співавторами було досліджено, що препарат Мексидол (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) має гастропротекторні властивості за умов стресового та індукованого НПЗП препаратами ушкодження, сприяючи зменшенню кількості ерозій, виразок та геморагій та загальної площі дефектів [5, 6]. Крім того, низкою досліджень ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату було підтверджено покращення реологічних властивостей крові, зменшення агрегації тромбоцитів та покращення мікроциркуляторного кровотоку, здатність до стабілізації компонентів мембран при гемолізі клітин, гіполіпідемічна дія та здатність до зменшення ферментативної токсемії та ендогенної інтоксикації цим препаратом [7].

Таким чином, можна висловити думку, що умови дегідратаційного стресу супроводжуються недостатністю функціонування системи антиоксидантного захисту клітин. Тому нами було висунуте припущення щодо доцільності використання етилметилгідроксипіридину сукцинату як препарату із мембранопротекторними, антиоксидантними та антигіпоксантичними властивостями для корекції стану тканин шлунка за умов різних видів зневоднення організму.

Мета роботи. Дослідити гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультрамікроскопічні та морфометричні зміни структур фундального відділу шлунка лабораторних щурів за умов загального та клітинного зневоднення організму та визначити можливість їх фармакологічної корекції препаратом з мембранопротекторними та антиоксидантними властивостями (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат).

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження в експерименті були 36 лабораторних білих щурів-самців, котрі досягли зрілого віку та мали масу 150–190 г. Експериментальні тварини перебували у віварії, під час догляду за ними дотримувалися міжнародних біоетичних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Проведення експерименту було ухвалено комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету.

Тварини були поділені на контрольну та експериментальну серії. Експериментальна серія складала 4 групи по 6 щурів у кожній. У першій групі тварин моделювалася загальна дегідратація сублетального ступеня тяжкості шляхом утримання тварин на повністю безводній дієті та сухому гранульованому комбікормі протягом 9 діб. Друга група тварин перебувала в аналогічних умовах, але упродовж усього експеримен-

ту із загального зневоднення організму отримувала етилметилгідроксипіридину сукцинат у вигляді внутрішньом'язевих ін'єкцій. Третя група щурів перебувала в умовах важкої клітинної дегідратації, котра моделювалася протягом 30 діб шляхом вживання тваринами гіпертонічного 1,2 % розчину натрію хлориду у якості пиття та гранульованого комбікорму. Четверту експериментальну групу щурів склали 6 тварин, які перебували в аналогічних умовах клітинного зневоднення організму та паралельно отримували препарат-коректор протягом 30 діб. Котрольна серія складала 2 групи тварин, які перебували на звичайному питному та харчовому раціоні та виводилися із експерименту на 9-ту добу (6 щурів) та 30 добу (6 щурів) досліджень. Експериментальні тварини також виводилися із дослідження відповідно до вказаних термінів. Декапітація виконувалася під ефірним наркозом. Для дослідження було узято фундальний відділ шлунка. Фіксацію тканин даного органу для виготовлення парафінових блоків було виконано за уніфікованими методиками. Структурні компоненти шлункової стінки вивчалися на гістологічних зрізах, забарвлених метиленовим синім, гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізон та за Малорі. Досліджували будову поверхневих мукоцитів та клітин власних залоз (їх ядер, цитоплазми, секреторних гранул), стан мікроциркуляторного русла та сполучнотканинних структур.

Гістохімічне дослідження проводилося із використанням PAS-реакції (для виявлення нейтральних глікопротеїнів) у комбінації із методом Хейла (кислі глікозаміноглікани). Імуногістохімічне дослідження полягало у виявленні гастроентеропанкреатичних ендокриноцитів за допомогою використання поліклональних антитіл кролів до Хромограніну А (Thermo Fisher Scientific). Проліферативні процеси вивчалися з використанням маркеру – мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 («DAKO», клон MIB-1, Данія). Аналогічним чином було визначено кількість та локалізацію клітин, експресуючих p53 – маркер пошкодження ДНК.

Ультрамикроскопічне дослідження та підготовка для нього матеріалу виконувалося за загальноприйнятими методиками [8]. Світлова мікроскопія зразків проводилася із використанням світлового мікроскопу «Olympus» з фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic. Тур:

CX05c. Аналіз та отримання електронних мікрофотографій здійснювалася за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125 за зростаючої напруги 75 кВ та апаратно-програмного забезпечення. Морфометрія проводилася за допомогою програмного забезпечення «Digimizer». Статистичний аналіз був проведений за методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програми «GraphPad» та з використанням програмного забезпечення «Microsoft EXCEL-2010». Достовірності розбіжності даних контролю та експерименту були обчислені з використанням t-критерію Стьюдента, котрий визначався за допомогою програмного ресурсу Graphpad, достовірною вважали різницю результатів при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації сублетального ступеня тяжкості та застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГС). Після досягнення 9 доби експерименту загального зневоднення організму на гістологічних препаратах шлунка тварин, котрі протягом усього терміну паралельно отримували ЕМГС відмічається менш виражене стоншення стінки шлунка на 7,12 % ($p = 0,0462$) відносно групи важкого ступеня загальної дегідратації без застосування коректора. Окремо товщина шарів шлункової стінки не має достовірних змін у групах порівняння. Спостерігається тонка, переривчаста PAS-позитивна смужка слизу на поверхні слизової оболонки, котра місцями зазнає відшарування разом із пластами поверхневого епітелію (рис.1). Ультрамикроскопічно стан поверхневих та шийкових мукоцитів майже не відрізняється від групи щурів, що не отримували коректор. Але на відміну від останніх, у тварин, котрим щоденно проводилися ін'єкції ЕМГС, збережені базальні відділи власних залоз фундального відділу шлунка. Загальна кількість клітин на 1 залозу збільшується на 15,08 % ($p = 0,0049$) відносно аналогічного значення у тварин без застосування коректора. У відсотковому значенні від середньої загальної кількості клітин на 1 шлункову залозу у тварин, що отримували препарат-коректор відмічається збільшення частки збережених пристінкових екзокриноцитів (ПК) на 13,56 % ($p = 0,0133$), апудоцитів (ГЕП К) на 27,23 % ($p = 0,0372$) та шийкових мукоцитів (ШМ) на 48,73 % ($p = 0,0010$), кількісні зміни головних екзокриноцитів (ГК) ста-

тистично не достовірні (рис. 2). Імуногістохімічно виявляється збільшення кількості збережених апудоцитів переважно у базальних відді-

лах головних частин залоз (ГЧЗ) шлунка при майже повній їх відсутності поблизу шийкових відділів залоз.

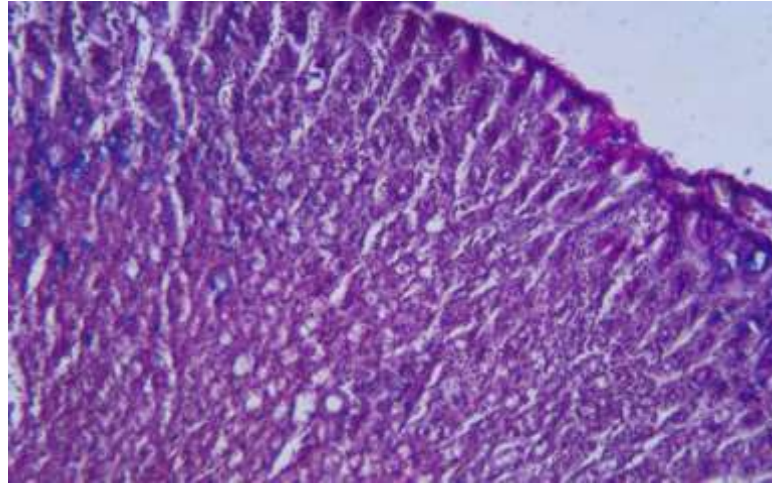


Рисунок 1 – Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Загальна дегідратація з корекцією, 9 доба. Збільшення $\times 400$. PAS-реакція з модифікацією за Хейлом. Тонка PAS-позитивна смужка слизу на поверхні слизової оболонки

Таким чином, за умов застосування коректора відмічається наступне співвідношення відсоткових часток клітин у шлункових залозах: головні екзокриноцити 32,47 %, пристінкові клітини 31,1 %, шийкові мукоцити 18,02 %, апудоцити 17,35 %. За даними морфометрії розміри клітин та їх ядер власних залоз шлунка не мають достовірних змін відносно групи без застосування коректора. При ультрамікроскопічному дослідженні виявляється незначне збільшення кількості гранул у повер-

хневих та шийкових мукоцитах. Стан головних екзокриноцитів майже не відрізняється від тих, які не зазнавали впливу коректора. Але найбільшою сталістю відмічаються кислотні екзокриноцити та апудоцити. Так, візуально на препаратах помітно менша частка пристінкових клітин, що мають деструктивно-дистрофічні зміни та рідше зустрічаються «темні» клітини з ущільненою цитоплазмою, пікнотичним ядром та зруйнованими мітохондріями.

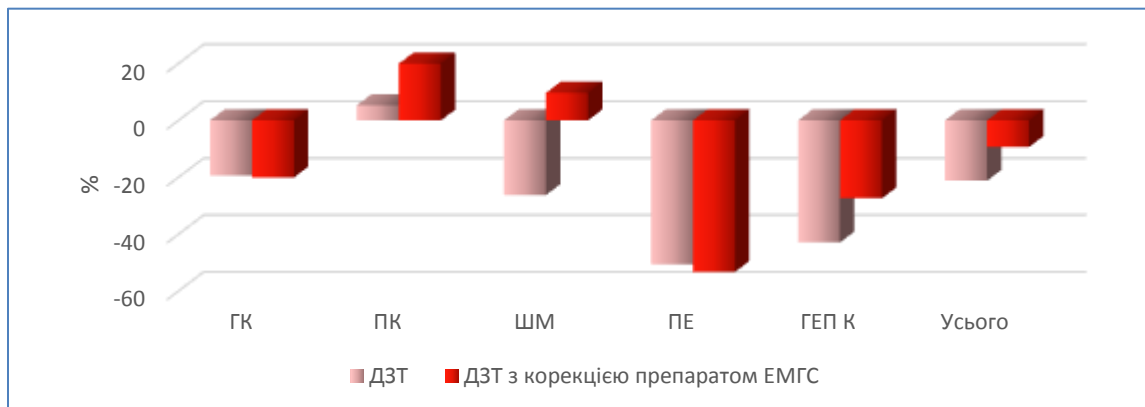


Рисунок 2 – Співвідношення кількісного клітинного складу власних залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування ЕМГС та із його використанням

Часто на препаратах кислотні екзокриноцити розташовуються групами, утворюючи «поля» даних клітин переважно поблизу шийкових відділів залоз (рис.3). Ультрамікроскопічно у

більшості кислотних екзокриноцитів ядра округлі та розташовані в центрі клітин. Контури каріолеми та цитоплазматичних мембран здебільшого чіткі.

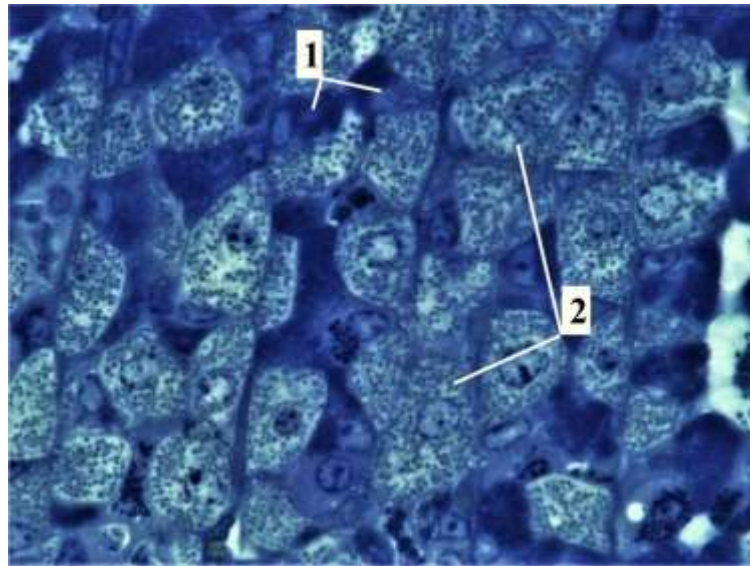


Рисунок 3 – Слизова оболонка фундального відділу стінки шура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора ЕМГС, 9 доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення $\times 1000$. 1 – шийкові мукоцити, 2 – групи пристінкових екзокриноцитів

Кількість мітохондрій незначна, вони мають середні розміри, збережену цілісність зовнішніх та внутрішніх мембран, дрібнозернистий матрикс. У деяких мітохондріях кристи розташовані нещільно, невпорядковано, окремі з них зазнають деструкції. У цитоплазмі присутні лізосоми (рис.4). Значна кількість кислотних клітин перебуває у постсекреторному стані, про що свідчать розширені клітинні секреторні

каналці та одиничні тубуловезикули у цитоплазмі. Розташовані ближче до шийкових відділів пристінкові екзокриноцити дрібніших розмірів, не мають сформованих секреторних каналців, але з великою кількістю тубуловезикул у цитоплазмі, вираженим комплексом Гольджі та дрібними мітохондріями із більш щільним матриксом.

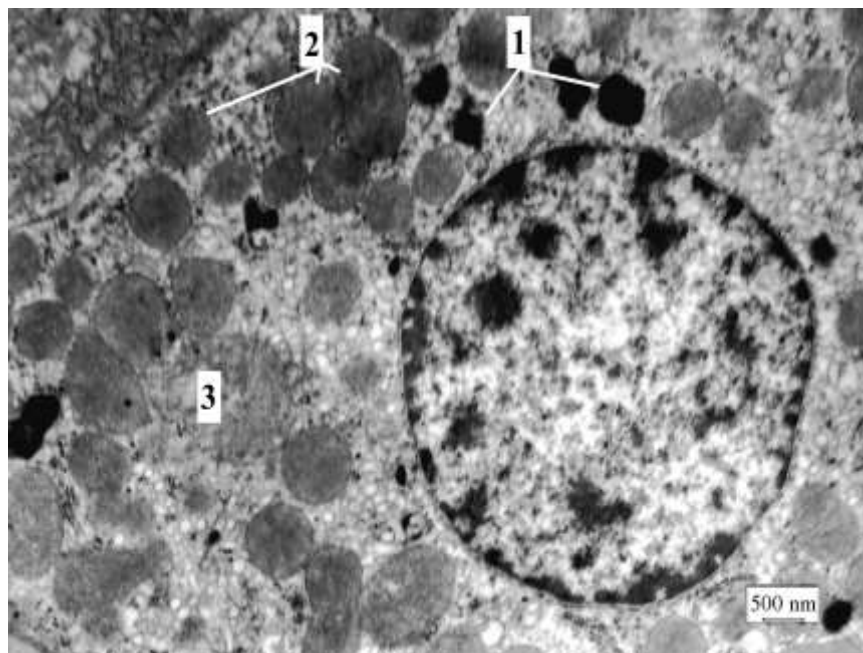


Рисунок 4 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка шура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора, 9 доба. Електроннограма. 1 – лізосоми, 2 – мітохондрії, 3 – внутрішньоклітинний секреторний каналець

При ультрамікроскопічному дослідженні спостерігається невелика кількість G-клітин характерної форми на усьому протязі ГЧЗ слизової оболонки без значних структурних змін. У цитоплазмі помітна незначна кількість поліморфних гранул неоднорідної електронної щільності. Мітохондрії невеликих розмірів, видовженої форми. Частота появи ЕС- та ECL-клітин також зменшується. Апудоцити зберігають типову овальну форму, у цитоплазмі наявні усі характерні органели без суттєвих морфологічних змін та велика кількість дрібних осміофільних гранул.

Мітотична активність клітин слизової оболонки фундального відділу шлунка зростає на

5,93 % ($p = 0,0425$) у шийкових відділах, але зменшується на 1,44 % ($p = 0,0078$) у верхніх ділянках ГЧЗ, у ділянках дна зменшується кількість Ki-67-позитивних клітин на 3,41 % ($p < 0,0001$) відносно групи без застосування коректора. У тварин, що отримували препарат ЕМГС у важкій стадії загальної дегідратації відмічається зниження індексу апоптозу на 0,45 % ($p = 0,0003$) у верхніх ділянках ГЧЗ, але його зростання у генеративних зонах шийкових ділянок на 1,96 % ($p = 0,0022$), що може бути пов'язано із посиленням проліферативних процесів (рис.5).

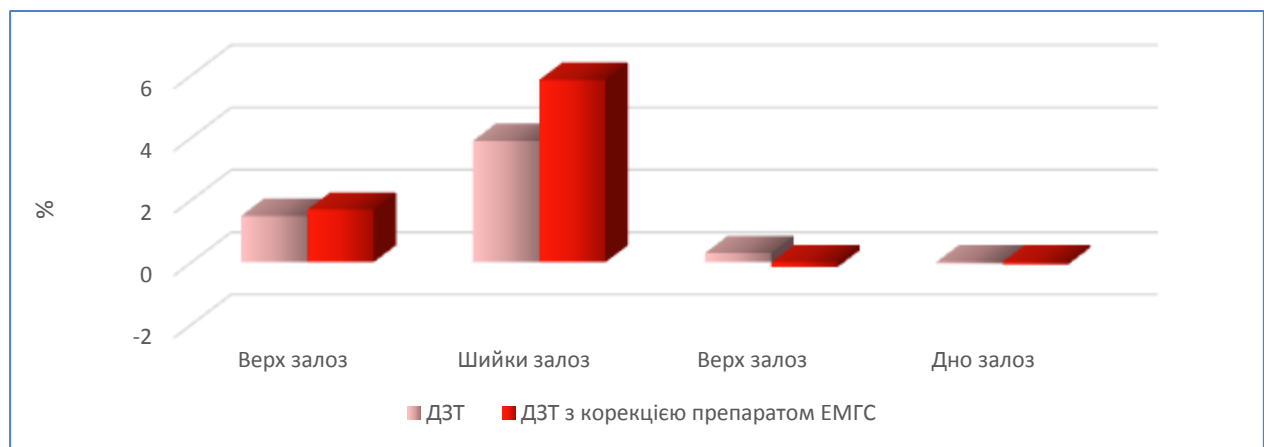


Рисунок 5 – Співвідношення p53-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування препарату ЕМГС та із його використанням

Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та застосування етилметилметилгідроксипіридину сукцинату. Аналіз гістологічних препаратів тканин фундального відділу шлунка за умов сублетальної клітинної дегідратації із застосуванням коректора ЕМГС дозволив виявити ряд особливостей структурних змін даного органа.

На поверхні слизової оболонки наявна вузька смужка PAS-позитивного слизу, трапляються ділянки шийкових відділів залоз із незначною секрецією слизу із більш низьким значенням рН, котрий забарвлюється методом Хейла (рис.6). Поверхневі мукоцити не мають значних відмінностей відносно групи з важким ступенем клітинної дегідратації, але відмічається зменшення десквамації та кількості клітин із ознаками деструктивних процесів у цитоплазмі та ядрах відносно групи тварин у важкій стадії клітинної дегідратації, що не отримувала коректора.

Шлункові залози на гістологічних зрізах мають різну величину та форму. Спостерігається незначне розширення просвітів залоз поміж комплексами секреторних клітин (рис.7). Відсотковий перерозподіл часток клітин у залозах шлунка наступний: головні екзокриноцити у середньому складають 38,73 %, пристінкові клітини 28,85 %, шийкові мукоцити 20,33 %, апудоцити 9,26%. Зростає кількість шийкових мукоцитів на 57,8% ($p = 0,0006$), апудоцитів на 32,58% ($p = 0,0173$), відзначається тенденція до збільшення кількості кислотних клітин на 23,12% ($p = 0,0646$) відносно групи зі змодельованим тяжким ступенем клітинного зневоднення. Такі зміни можуть свідчити про збереження даних типів клітин у залозах за умов застосування препарату ЕМГС. ППЦ та ППЯ екзокриноцитів у даній експериментальній групі щурів має тенденцію до збільшення.

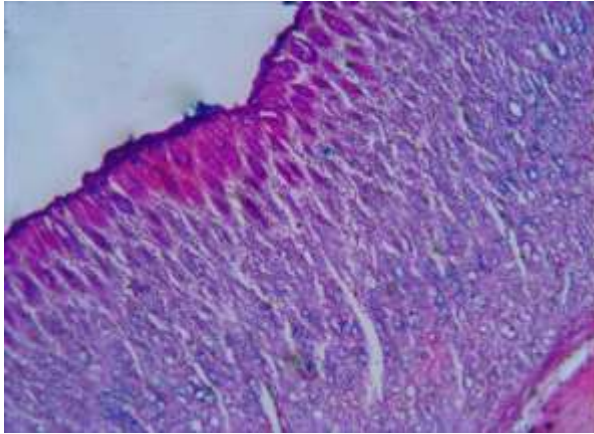


Рисунок 6 – Ділянки збереження кислих глікозаміногліканів у глибоких відділах залоз та вузька смужка PAS-позитивного слизу на поверхні. Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Клітинна дегідратація з корекцією, 60 доба. Збільшення x400. PAS-реакція та метод Хейла

Ультрамікроскопічно у апікальних ділянках цитоплазми поверхневих та шийкових мукоцитів наявна незначна кількість гранул слизового секрету, ядра часто зміщені до центральних відділів клітин, переважно округлої або овальної форми, але часто мають глибокі інвагінації. Деякі клітини із пікнотично-зморщеними ядрами та розширеним перинуклеарним простором. Серед головних та пристінкових екзокриноцитів зменшується частота появи «темних» форм клітин із ущільненою цитоплазмою та ядром у стані пікнозу. У цитоплазмі головних екзокриноцитів присутні гранули зимогену різних розмірів та різної електронної щільності, проте часто трапляються лізо-

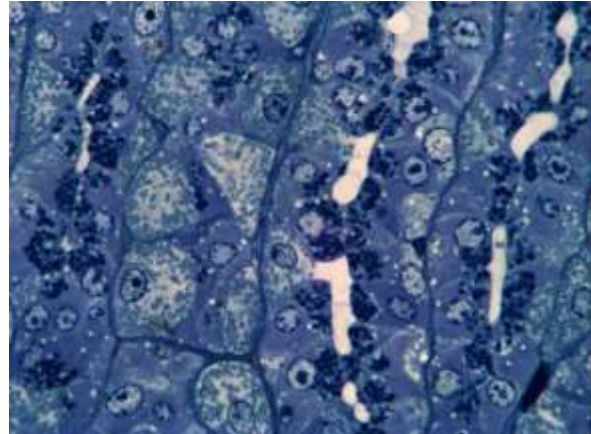


Рисунок 7 – Розширення просвітів залоз між секреторними клітинами у слизовій оболонці фундаментального відділу стінки шлунка. Клітинна дегідратація з корекцією, 30 доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x1000

соми (рис. 8). У цитоплазмі пристінкових та головних клітин збільшується кількість мітохондрій типової структури, але деякі з них з деструкцією та дезорганізацією крист та ущільненим матриксом. Апудоцити залоз шлунка даної групи тварин на ультраструктурному рівні не мають значних структурних змін. У ядрах G-клітин хроматин розташований дифузно. У цитоплазмі велика кількість переважно округлих секреторних гранул низької електронної щільності із більш щільними включеннями. ЕС- ЕСЛ-клітини мають типову структуру без значних відмінностей щодо контролю та групи без корекції.

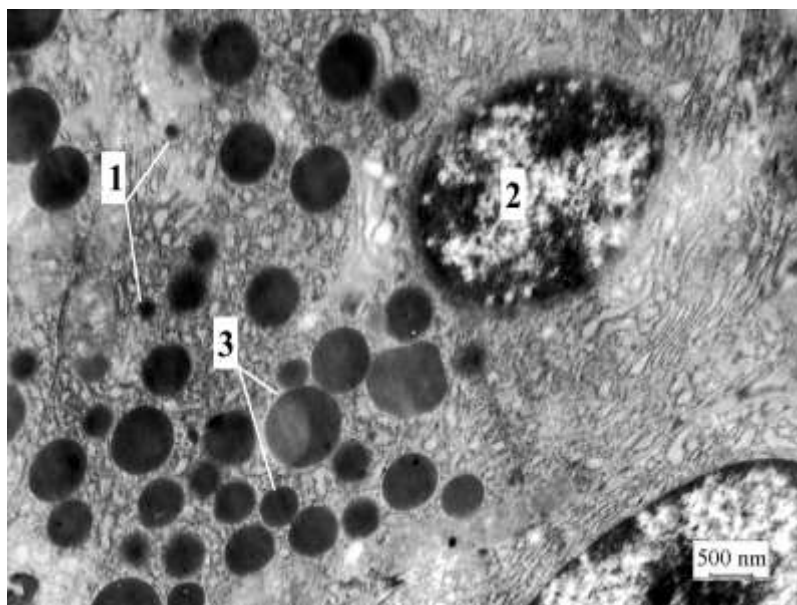


Рисунок 8 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундаментального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація із застосуванням коректора, 30 доба. Електронограма. 1 – лізосоми, 2 – ядро, 3 – секреторні гранули

У залозах слизової оболонки шлунка виявляється посилення проліферативної активності клітин на 5,18 % ($p = 0,0097$) у генеративних зонах шийкових ділянок. Кількість Ki-67-позитивних клітин у нижніх відділах ГЧЗ змен-

шується на 0,71 % ($p < 0,0001$). Таким чином, розподіл проліферуючих клітин у власних залозах шлунка тварин, які отримували коректор протягом усього експерименту, наближався до характерних для них зон локалізації (рис. 9).

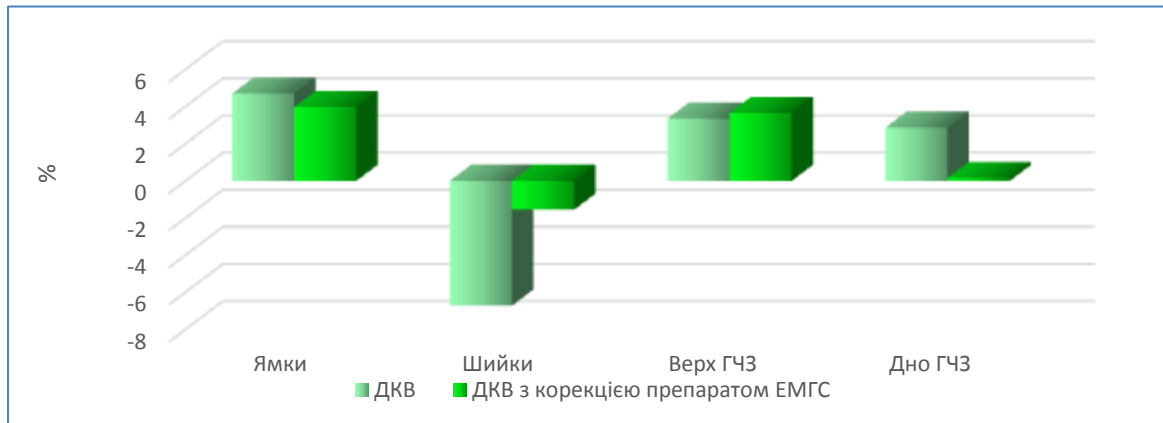


Рисунок 9 – Співвідношення Ki-67-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 30-ту добу клітинного зневоднення без застосування препарату ЕМГС та із його використанням

Відмічається збільшення кількості сприйнятливих до маркера p53 клітин у шийкових ділянках на 0,86 % ($p = 0,0271$) та спостерігалася тенденція до зменшення кількості апоптично-змінених клітин у решті ділянок шлункових залоз.

За умов застосування препарату ЕМГС у сублетальній стадії клітинного зневоднення організму присутні ознаки переповнення кров'ю та розширення просвітів судин МЦР шлунка. Вени незначно розширені, їх діаметр зростає на 3,17% ($p = 0,0104$). Гемореологічні порушення у вигляді стазів спостерігаються переважно у судинах слизової оболонки та підслизового прошарку.

Обговорення результатів. Досліджено та проаналізовано ефективність можливості підтримання життєздатності тканин та зменшенні структурно-морфологічних змін шлунка в умовах загальної та клітинної дегідратації за допомогою застосування медикаментозної корекції фармакологічним препаратом ЕМГС. Достовірні зміни товщини стінки шлунка за умов застосування коректора виявлялися лише за умов загальної дегідратації. Так, на 9-ту добу повної безводної дієти та застосування ЕМГС спостерігалася зменшення інтенсивності стоншення шлункової стінки на 4,98 % ($p = 0,0462$), залишаючись тонше на 25,08 % ($p < 0,0001$) відносно інтактних тварин. Покращення стану стінки шлунка також було виявлено Лосенковою С. О. та Степановою Е. Ф. при застосуванні ЕМГС у складі препарату Мексидол у комплексній терапії за умов

імобілізаційного стресу, котрий виявлявся у зменшенні кількості ерозій та виразкових дефектів та їх загальної площі [9].

Кількісні показники клітинного складу власних шлункових залоз слизової оболонки на 9-ту добу загальної дегідратації із застосуванням препарату ЕМГС показали на 11,88% ($p = 0,0049$) зменшення інтенсивності втрати загального числа glanduloцитів на 1 залозу, котре на 9,35 % ($p = 0,0205$) було менше за показники групи контролю. На фоні збереження апудоцитів на 15,55 % ($p = 0,0372$) при застосуванні ЕМГС на 9-ту добу повної безводної дієти спостерігалася збільшення кількості пристінкових екзокриноцитів на 19,96 % ($p = 0,0018$) та шийкових мукоцитів на 9,68 % ($p = 0,2565$) відносно контролю, що на 15,55 % ($p = 0,0133$) і 35,92 % ($p = 0,0010$) перевищувало збільшення кислотних клітин на 5,34 % ($p = 0,2286$) та зменшення слизових на 26,24 % ($p < 0,0001$) у сублетальному ступені без корекції. У той час, як при ультрамікроскопічному дослідженні виявлялося незначне збільшення кількості гранул у поверхневих та шийкових мукоцитах. Стан головних екзокриноцитів майже не відрізнявся від тих, котрі не отримували препарат ЕМГС. Але найбільшою сталістю характеризувалися кислотні екзокриноцити та апудоцити. Так, візуально на препаратах помітно менша частка пристінкових клітин мали деструктивно-дистрофічні зміни та рідше зустрічалися «темні» клітини з ущільненням цитоплазми, пікнотичними змінами ядер та зруйнованими мітохондріями.

Вплив сублетального ступеня клітинного зневоднення поряд із вживанням ЕМГС визначався на 8,85 % ($p = 0,0173$) більшим збереженням кількості апудоцитів, що поступався контрольним значенням на 27,38 % ($p < 0,0001$) та достовірним збільшенням кількості шийкових мукоцитів на 12,33 % ($p = 0,1708$) відносно інтактних тварин, але на 41,13 % ($p = 0,0006$) збільшенням відносно аналогічного показника у щурів на 30-ту добу клітинної дегідратації. Кількість пристінкових екзокриноцитів на даному терміні експерименту із застосуванням препарату-коректора зростала та наближалася до контрольних, недостовірно перевищуючи їх на 1,77 % ($p = 0,8340$).

Водночас, аналізуючи показники ППЦ та ППЯ поверхневих мукоцитів та glanduloцитів власних шлункових залоз у слизовій оболонці фундального відділу шлунка, достовірних змін між групами тварин із застосуванням та без використання медикаментозної корекції препаратом ЕМГС за умов різних видів дегідратації нами виявлено не було. Однак, субмікроскопічно визначалося загальне покращення стану клітин зі зменшенням дистрофічно-деструктивних проявів та некробіотичних змін.

Прийом препарату ЕМГС за умов загальної та клітинної дегідратації сприяв посиленню репаративних процесів, що проявлялося збільшенням кількості мітотично-активних клітин здебільшого у шийкових відділах залоз. Однак, клітини із апоптичними змінами виявлялися здебільшого поблизу генеративних зон залоз. Такі прояви могли бути свідченням увімкнення регенеративних механізмів із відновлення нормальної будови слизової оболонки та апоптозу дефектних glanduloцитів, утворених на фоні енергодефіциту. Ультрамикроскопічно підтверджувалося зменшення кількості некробіотичних проявів у клітинах на користь збільшення енерго-залежних апоптичних змін.

На 9-ту добу загальної дегідратації організму на фоні прийому ЕМГС у шийкових відділах залоз відмічалось достовірне збільшення кількості клітин у стані мітозу на 5,93 % ($p = 0,0425$), що відповідало зростанню на 53,92 % ($p < 0,0001$) відносно показників інтактних тварин. Кількість

клітин із ознаками апоптичних змін у шийкових ділянках також зростала на 1,95 % ($p = 0,0022$) порівняно із групою, котра не отримувала корекції, та на 7,08 % ($p < 0,0001$) відносно контролю. На 30-ту добу клітинної дегідратації із профілактичною медикаментозною корекцією відмічалось збільшення сприйнятливих до маркера Ki-67 клітин у шийкових ділянках власних залоз на 5,18 % ($p = 0,0097$), що відповідало збільшенню на 31,42 % ($p = 0,0270$) відносно інтактних тварин. Кількість апоптично-змінених клітин у шийкових відділах залоз за даних умов також зростала на 0,86 % ($p = 0,0271$), що перевищувало показники у контрольній групі щурів на 4,25 % ($p < 0,0001$). Під час дослідження судин МЦР фундального відділу шлунка на 9-ту добу загального зневоднення із застосуванням препарату ЕМГС було відмічено зменшення діаметра венул на 10,45 % ($p = 0,0160$), котре, однак, перевищувало контрольні показники на 8,16 % ($p = 0,0211$). Зміни діаметра артеріол та показника АВК не досягали достовірної різниці. На 30-ту добу застосування ЕМГС на фоні клітинної дегідратації спостерігалось збільшення діаметру венул на 3,29 % ($p = 0,0104$), що перевищувало контрольні показники на 7,13 % ($p < 0,0001$). Зміни діаметру артеріол не досягали достовірної різниці. Показник АВК наближався до показників інтактних тварин, недостовірно перевищуючи їх лише на 0,77 % ($p = 0,7033$). Отримані нами результати співпадають із даними, отриманими А. Жаафаром при дослідженні гастропротекторного впливу ЕМГС у комплексній терапії пацієнтів похилого віку із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Автором було виявлено покращення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, прискорення загоєння виразкових дефектів та зниження кількості випадків їх рецидиву [10].

Таким чином, застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату у якості коректора морфологічних змін ушкодженої зневодненням шлункової стінки показало ефективність даного препарату для підтримання життєдіяльності структур фундального відділу шлунка, але у дещо різному ступені залежно від виду дегідратації.

у тканинах шлункової стінки, кращому збереженні структурної організації залоз слизової оболонки, їх просвітів, зменшенні набрякових процесів у перигландулярних просторах базальних відділів шлункових залоз за умов клітинного зневоднення.

Висновки

1. Гастропротективна дія етилметилгідроксипіридину сукцинату за умов сублетальної загальної та клітинної дегідратації полягає у зменшенні вираженості деструктивних процесів

2. Застосування ЕГМС за умов загального та клітинного зневоднення у певній мірі сприяє підтриманню функціонального стану компонентів слизового «захисного бар'єру шлунка».

3. Розподіл проліферуючих клітин у власних залозах шлунка тварин, які отримували коректор протягом усього експерименту, наближався до характерних для них зон локалізації. Спостерігалось збільшення мітотично-активних клітин у генеративних зонах шийкових ділянок та посилення апоптичних процесів у даних відділах власних залоз.

4. На ультраструктурному рівні за на фоні ін'єкцій ЕМГС в умовах різних видів зневоднення відбувалося збереження клітинного складу, зменшення вираженості дистрофічно-

деструктивних проявів у клітинах та активізація регенераторних процесів.

5. Застосування препарату-ЕМГС для підтримання життєздатності тканин шлунка за умов дегідратаційних порушень організму сприяють зменшенню проявів гемомікроциркуляторних порушень (розповсюджених стазів, діapedезів та геморагій), покращуючи загальний стан тканин шлунка.

6. Отримані нами дані можуть вважатися морфологічною підставою для впровадження застосування препарату ЕМГС у якості коректора у комплексну терапію уражень шлунка за умов, котрі супроводжуються різними видами порушень водно-сольового балансу організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами

Робота є складовою частиною науково-дослідної теми «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (номер державної реєстрації

0013U001347) та фрагментом НДР МОН України «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (номер державної реєстрації 0115U000685).

References (список літератури)

1. Podoprigrorova VG. *Oksidativnyi stress i yazvennaya bolezn* [Oxidative stress and peptic ulcer disease]. Moscow: Meditsina Publ., 2004. 176 p.
2. Polyantsev AA, Bosko OYu, Karpenko SN, Polyantsev AA Jr, Gavrilova IS. [Stressful gastric and duodenum injuries in various periods of traumatic diseases in patients with associated trauma]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013;1(45):94–98.
3. Guillaumin J, DiBartola S. Disorders of Sodium and Water Homeostasis. *Vet. Clin. Small. Anim.* 2017;47(2):293–312.
4. Tvorko VM. [The morphologic and functional peculiarities myocardium of the rats in rehabilitation period after sublethal stage of dehydration]. *Visnyk naukovykh doslidzen*. 2000;(4):104–106.
5. Krjukova NO, Novikov VE. [Efficiency of bemythyl and diosmin in stress in experimental animals]. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. 2012;(2):27–30.
6. Gus'kova TA. [The study of the activity of emoxipin on models of acute poisoning]. *Byull. VITs BAV*. 1992;40–42.
7. Kuo J (ed.). Electron microscopy: methods and protocols(2nd ed.) *Methods in molecular biology*. Totowa: NJ: Humana Press Inc. Publ., 2007. 608p.
8. Losenkova SO, Stepanova EF. [Experimental study of gastroprotective activity of transdermal ethylmethylhydroxypyridine succinate]. *Pharmacy & Pharmacology*. 2015;3(2(9)):59-66. Retrieved from: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-2\(9\)-59-66](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-59-66).
9. Jafar A. [Correction of microcirculatory disorders in the mucous membrane of the stomach in patients with peptic duodenal ulcer in elderly ages]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2013;(2):50–53.

(received 04.09.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 04.09.2018, опубліковано 30.09.2018)

УДК 616.154:612.461.25:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]

Abstract

O. M. Chernatska,
Sumy State University, 2
Rymkogo-Korsakova St., Sumy,
Ukraine, 4007

RELATIONSHIP BETWEEN URICEMIA AND HEART FUNCTION INDICATORS IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

As far as we know, the coexistence of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of heart failure. Furthermore, the rise of uric acid levels is a strong, independent and modified factor of cardiovascular morbidity and mortality.

The aim of our clinical trial was the detail analysis of relationship between uricemia and heart function indicators in persons with arterial hypertension and coexistent type 2 diabetes mellitus.

Our study involved 96 patients with arterial hypertension and coexistent type 2 diabetes mellitus (I group), 25 people with arterial hypertension (II group), 15 practically healthy persons treated in Sumy City Clinical Hospital № 1 during 2014–2017 years. The methods of our trial were clinical, anthropometric (height definition), biochemical (uric acid levels determination), instrumental (echocardiography), statistical (Microsoft Excel 2016).

Based on the findings uric acid levels increased in proportion to the left ventricular mass index ($r = 0.27$; $p = 0.0075$) in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. The study proved that the uricemia was unreliably higher in comorbid patients from the I group with third functional class of chronic heart failure compared with the second.

In conclusion, in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus the increase of uric acid levels is associated with the higher left ventricular mass index which may cause largest heart function disorders.

Further study is required to improve treatment of coexistent pathology by prescription medicines with additional ability of uricemia decrease.

Keywords: uricemia, left ventricular mass index, comorbidity, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus.

Corresponding author: chernatskaya@ukr.net

Резюме

О. М. Чернацька,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ УРИКЕМІЄЮ ТА ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ В ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Дослідження проведене із метою аналізу взаємозв'язку між урикемією та показниками функції серця в осіб з артеріальною гіпертензією і супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Було проведене комплексне обстеження 96 пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу (І група), 25 хворих із артеріальною гіпертензією (ІІ група), 15 практично здорових осіб (ІІІ група) на базі Сумської міської клінічної лікарні №1 протягом 2014–2017 років. Методи дослідження включали клінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні та статистичні. В осіб із артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом із збільшенням рівня

урикемії зростав індекс маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,27$; $p = 0,0075$). В осіб I групи із коморбідною патологією із третім функціональним класом хронічної серцевої недостатності значення сечової кислоти були більшими порівняно з хворими із другим функціональним класом. Таким чином, у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом 2-го типу підвищення рівня урикемії асоційоване із збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка, що сприяє прогресуванню функціональної недостатності серця.

Ключові слова: урикемія, індекс маси міокарда лівого шлуночка, коморбідність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу.

Резюме

О. Н. Чернацкая,

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова 2, г. Сумы, Украина, 40007

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРИКЕМИЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Исследование проведено с целью анализа взаимосвязи между урикемией и показателями функции сердца у лиц с артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Было проведено комплексное обследование 96 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (I группа), 25 больных с артериальной гипертензией (II группа), 15 практически здоровых лиц (III группа) на базе Сумской городской клинической больницы №1 на протяжении 2014–2017 гг. Методы исследования включали клинические, антропометрические, биохимические, инструментальные, статистические. У лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с увеличением уровня урикемии отмечено возрастание индекса массы миокарда левого желудочка ($r = 0,27$; $p = 0,0075$). У лиц I группы с коморбидной патологией и третим функциональным классом хронической сердечной недостаточности значения мочевой кислоты были большими по сравнению с больными со вторым функциональным классом. Следовательно, у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа увеличение уровня урикемии ассоциировано с ростом индекса массы миокарда левого желудочка, что способствует прогрессированию функциональной недостаточности сердца.

Ключевые слова: урикемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.

Автор, відповідальний за листування: chernatskaya@ukr.net

Вступ

На сьогодні проблема коморбідності залишається надзвичайно актуальною [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) визначається у третини населення світу [2]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є неінфекційною епідемією сучасності і частим супутником АГ [3]. Зважаючи на поширеність гіперурикемії у хворих на АГ та її несприятливий вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень, протягом останнього десятиліття велика увага приділяється вивченню механізмів та ролі гіперурикемії в розвитку і

прогресуванні гіпертензивного ураження органів-мішеней, у тому числі серця [4].

Збільшені рівні сечової кислоти сприяють порушенню функціонального стану ендотелію, підвищенню судинної жорсткості, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, перекисного окиснення ліпідів, розвитку імунних і запальних процесів. Вищенаведений каскад патофізіологічних реакцій сприяє розвитку та прогресуванню фіброзу судин, серця та нирок [1, 5]. Доведено, що в осіб з АГ гіпертрофію лівого шлу-

ночка (ЛШ) зафіксовано частіше саме за наявності гіперурикемії.

Підвищення рівня сечової кислоти виступає в якості предиктору розвитку ЦД 2-го типу [6]. Гіперурикемія є сильним, незалежним, і головне – модифікованим фактором ризику розвитку серцево-судинної смертності у хворих з АГ, ЦД 2-го типу [7].

Важливим елементом ведення хворих з АГ і коморбідним ЦД 2-го типу є детальне дослідження та вплив на всі патогенетичні ланки розвитку супутньої патології, включаючи гіперурикемію.

Дослідження зроблене із метою аналізу взаємозв'язку між рівнем урикемії та показниками функціонального стану серця у коморбідних хворих із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали і методи. Упродовж 2014–2017 років на базі Сумської міської клінічної лікарні № 1 проведено комплексне обстеження 96 пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу, які склали основну (І) групу; 25 осіб з АГ, що ввійшли до групи порівняння (ІІ). Групу контролю (ІІІ) склали 15 умовно-здорових добровольців. Середній вік обстежених осіб був більшим за 60 років. У хворих І групи із коморбідною патологією тривалість ЦД 2-го типу склала $(9,57 \pm 0,73)$ року. Тривалість АГ в осіб І та ІІ груп склала відповідно $(8,1 \pm 0,2)$ та $(8,9 \pm 0,13)$ роки, $p = 0,047$. З того часу, як відбулися серцево-судинні ускладнення у хворих І та ІІ груп, пройшло відповідно $(4,97 \pm 0,2)$ та $(4,1 \pm 0,05)$ роки, $p = 0,0291$.

Комплексне обстеження та лікування пацієнтів було проведено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118 [8], Рекомендацій Американської Асоціації Діабету (ADA, 2017) [9], Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 [10], клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 [11].

Ступінь компенсації ЦД 2-го типу був різним. У всіх хворих І і ІІ групи констатовано третю стадію АГ із наявністю перенесених серцево-судинних ускладнень у вигляді інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки. У 94 осіб І групи було констатовано серцеву недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [12].

Протягом дослідження було використано клінічні, антропометричні (вимірювання зросту (м) для подальшого обчислення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ)), біохімічні (визначення рівня урикемії), інструментальні (ехокардіографія), статистичні (Microsoft Excel 2016) методи.

Рівень урикемії було визначено ферментативним фотоколориметричним методом на основі проведення реакції з уриказою. ІММЛШ було обчислено як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до зросту в степені 2,7 [13]. ММЛШ було розраховано за формулою, рекомендованою Американським товариством ехокардіографії [14].

Статистичні методи

Отримані дані було оброблено із використанням програми Microsoft Excel 2016. За допомогою критерію Колмагорова–Смирнова здійснювали перевірку гіпотези щодо нормального розподілення сукупностей. У разі, якщо ми не змогли відкинути гіпотезу, що закон розподілення є нормальним, було використано критерій Стюдента для незалежних вибірок. Було розраховано значення середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m), достовірності розходжень між показниками (p). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених хворих І групи підвищений рівень сечової кислоти було констатовано у 25 (26,04 %) пацієнтів. Діагноз подагри у коморбідних осіб підтверджено не було. Таким чином, у хворих із АГ та супутнім ЦД 2-го типу безсимптомна гіперурикемія трапляється майже у третини пацієнтів. В осіб ІІ та ІІІ груп рівень сечової кислоти знаходився в межах норми.

Зріст обстежених осіб І, ІІ, ІІІ груп склав відповідно $(1,68 \pm 0,002)$ м, $(1,69 \pm 0,005)$ м, $p = 0,0343$; $(1,63 \pm 0,02)$ м, $p < 0,0001$. У хворих із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, АГ, практично здоровими людьми значення ММЛШ відповідно склали $(281,8 \pm 8,08)$ г, $(210,75 \pm 14,3)$ г, $p < 0,0001$; $(123,39 \pm 3,4)$ г, $p < 0,0001$. У обстежених І, ІІ, ІІІ груп ІММЛШ дорівнював $(73,2 \pm 3,38)$ г/м^{2,7}, $(51,12 \pm 3,48)$ г/м^{2,7}, $p = 0,0017$; $(32,95 \pm 0,99)$, $p < 0,0001$.

У пацієнтів із АГ і супутнім ЦД 2-го типу проаналізовано залежність між рівнем сечової кислоти в крові та показниками структурно-функціонального стану ЛШ (табл. 1).

Таблиця 1 – Залежність між рівнем урикемії і показниками структурно-функціонального стану серцевого м'яза в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу

Показник	r	p
Товщина міжшлуночкової перетинки, см	-0,03	0,6740
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см	0,1	0,1599
Кінцевий діастолічний розмір, см	0,33	< 0,0001
Кінцевий систолічний розмір, см	0,34	< 0,0001
Кінцевий діастолічний об'єм, см	0,33	< 0,0001
Кінцевий систолічний об'єм, см	0,27	< 0,0001
Розмір лівого передсердя, см	0,18	0,011
Розмір правого передсердя, см	0,04	0,5748
Фракція викиду, %	-0,17	0,0164

Примітка: r – критерій кореляції Пірсона; p – достовірність значень

Таким чином, у коморбідних хворих у міру збільшення урикемії констатоване зростання кінцевого діастолічного розміру (КДР) ($r = 0,33$; $p < 0,0001$), кінцевого систолічного розміру (КСР) ($r = 0,34$; $p < 0,0001$), кінцевого діастолічного об'єму (КДО) ($r = 0,33$; $p < 0,0001$), кінцевого систолічного об'єму (КСО) ($r = 0,27$; $p < 0,0001$), діаметру лівого передсердя (ЛП) ($r = 0,18$; $p = 0,011$) та зменшення ФВ ЛПШ ($r = -0,17$; $p = 0,0164$).

За результатами інших науковців встановлено позитивну залежність між значеннями КСР ($r = 0,38$; $p < 0,05$), КДР ($r = 0,36$; $p < 0,05$), товщиною задньої стінки (ТЗС) ЛПШ ($r = 0,2$; $p < 0,05$) та рівнем сечової кислоти в осіб із порушенням функції серця [15]. Але нами було підтверджено вагому роль урикемії у прогресуванні СН саме за наявності коморбідної патології – АГ та ЦД 2-го типу.

Питання впливу урикемії на ІММЛШ є дискусійним. Одні науковці фіксують позитивну залежність між цими показниками в осіб з АГ

[16, 17], а інші – ні [4]. У нашому дослідженні проаналізовано вказану залежність саме за наявності супутнього ЦД 2-го типу. Виявлене збільшення рівня сечової кислоти сироватки крові у міру зростання ІММЛШ ($r = 0,27$; $p = 0,0075$) у пацієнтів із АГ та коморбідним ЦД 2-го типу.

У хворих II групи достовірної позитивної залежності між рівнем сечової кислоти та ІММЛШ встановлено не було. На нашу думку, це може бути обумовлене більшою частотою концентричного ремоделювання в осіб з АГ, за наявності якого ІММЛШ знаходиться в межах норми, а збільшується внутрішня товщина його стінок.

Визначено, що в осіб із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, які мали II ФК ХСН рівень урикемії ($310,67 \pm 104,74$) мкмоль/л був меншим, ніж у хворих із III ФК ХСН ($353,5 \pm 20,74$) мкмоль/л. Проте ці дані виявилися недостовірними. Можливо, у разі більшої кількості пацієнтів дана залежність була би статистично значущою.

ням індексу маси міокарда лівого шлуночка, що призводить до подальшого прогресування функціональної недостатності серця.

із АГ та супутнім ЦД 2-го типу шляхом призначення препаратів, додатковим ефектом яких була би здатність знижувати рівень урикемії.

Висновки

В осіб з артеріальною гіпертензією та коморбідним цукровим діабетом 2-го типу підвищення рівня урикемії асоціюється із збільшен-

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших наукових досліджень є оптимізація тактики ведення пацієнтів

References (список літератури)

1. Tashchuk VK, Mukhamed Vasek Al Salama. Comorbidity, cardiovascular pathology and treatment of hyperuricemia – does allopurinol prevent the disease? *Buk. Med. Herald.* 2016;20;2(78):209–212.
2. Matiukha LF. Arterialna hipertenzia ta yii uskladnennia – hipertoničniy kryz: stratehii likuvannia ta mozhlyvosti zastosuvannia okremykh preparativ. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2016;1(111):53.

3. Kochueva MN. Ways to increase the adherence to antihypertensive therapy. *Liky Ukrainy*. 2016;7–8(203–204):23–26.
4. Mishchenko LA. Hiperurykemiia y arterialna hipertenzii – chy isnuie zviazok? *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016;3:24–29.
5. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J [et al.] Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal. Med*. 2013;3(3):208–220.
6. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels — the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology* (Oxford). 2008 May;47(5):713–7.
7. Ogino K, Igawa O, Hisatome I. The other antihyperuricemic agents. *Nippon Rinsho*. 2008 Apr;66(4):754–7.
8. Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi ta vtorynoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy «Tsukrovyyi diabet 2 typu»: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 21.12.2012 № 1118. – 118 s.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1–142.
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 24.05.2012 № 384. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh.
11. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J*. 2013;34:2159–2219.
12. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti. Asotsiatsiia kardiologiv Ukrainy, Ukrainska asotsiatsiia fakhivtsiv iz tsertsevoi nedostatnosti. Kyiv: 2017. – 65 p.
13. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J* [Internet]. 2013;34(28):2159–219. Retrieved from: https://sfc cardio.fr/sites/default/files/pdf/arterial_hypertension.pdf DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.
14. ASE committee recommendations. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2005;18(12):1440–63. Retrieved from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(05\)00983-1/pdf](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(05)00983-1/pdf) DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
15. Kolomiets MV. Optyimizatsiia diahnozyky ta likuvannia khvorykh khronichnoi sertsevoi nedostatnosti iz suputnoi khronichnoi khvoroboi nyrok na pidstavi vyvchennia osoblyvosti porushen obminu ksantyniv [dysertatsiia v Interneti]. Kharkiv: Kharkivska medychna akademiia pisladyplomnoi osvity; 2015. Retrieved from: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/17485>.
16. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2006 Feb;47(2):195–202. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380520> DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000200033.14574.14>.
17. Mishchenko LA. Zviazok hiperurykemii z urazhenniam orhaniv-mishenei u khvorykh na hipertonichnu khvorobu. *Kardiolohiya: ot nauky k praktyke*. 2015;2(15):41–51.

(received 04.09.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 04.09.2018, опубліковано 30.09.2018)

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 30.09.2018. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 5,70. Обл.-вид. арк. 4,22.
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.