



#7 (47), 2019 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#7 (47), 2019 part 1

East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**

Kehan Schreiner(Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 kopii.

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo
Naukowe**

**Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska**

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

1000 copies.

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-
001 Warsaw, Poland»**

East European Scientific Journal

**Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland**

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Jedei I.	5
Аблицов А.Ю. МЕСТО ВИДЕОТОРАКОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КИСТ СРЕДОСТЕНИЯ	9
Bocharov A.V., Popov L.V., STAGED CORRECTION OF CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND MULTI-VASCULAR LESION AFTER STENTING OF A CLINICALLY-DEPENDENT ARTERY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME	11
Valikhnovska K.G., Savytska I.M. FEATURES OF THE APPLICATION OF ELECTROSURGICAL METHODS IN PANCREATIC SURGERY	14
Воронцова Н. А., Студенов Г. В., Сенникова Ж. В., Уварова Е. Е., Степанов С. Ю., Василевская Г. В., Попов А. А., Клычбаев Т. С. НОВЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОТЕКАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДШЕСТВОВАВШЕГО БЕРЕМЕННОСТИ.....	20
Кіщук В.В., Грицун Я.П., Бондарчук О.Д., Костюченко А.В., Марчук І.А. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 1 β В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ СКЛЕРОМИ	25
Лазуренко В.В., Звягіна Н. Ю., Лященко О. А., Овчаренко О. Б. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДИСКООРДИНОВАНОЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ	29
Лазуренко В. В., Меліхова Т. В., Плітень О. М. ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ АДЕНОМІОЗУ	32
Борзенко І.Б., Коньков Д.Г., Лазуренко В.В., Білий Є.Є. РОЛЬ МАРКЕРІВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ В РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ	36
Израэль (Владимир Модестович) Дацковский МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ДЕТАЛЬНЫЙ ТЕСТ НА ИНФАНТИЛЬНОСТЬ – DIT-M	40
Каландарова А. Н., Арипова Т. У. К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ У ЖЕНЩИН В КАРАКАЛПАКСТАНЕ.....	48
Глазунов О.А., Рабовіл М.І., Глазунов О.О. СПОСІБ ОБ'ЄМНОГО МОДЕЛЮВАННЯ БАЗИСІВ ПОВНИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ЗА ДОПОМОГОЮ УДОСКОНАЛЕНОГО ОКЛЮДАТОРА І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ	54
Коваль Ю.Н., Новикова Ж.А., Шнайдер С. А. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КУРСА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ДЕТЯМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, В АНАМНЕЗЕ КОТОРЫХ ПРИСУТСТВУЮТ ХРОНИЧЕСКОЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ КАТАРАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ГИНГИВЫ И ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ	59
Гінжул І.В. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ.....	62
Бабенко З. В. ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЕБУКСОСТАТА В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ	66
Золотова Т.В., Овсянников В. Г., Лобзина Е.В. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ВНУТРЕННЕГО УША ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ	68

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Демидова І. В., Рибалкін М. В., Стрельников Л. С., Стрілець О. П. АНАЛІЗ РИНКУ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ	77
--	----

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Jedei I.

*Post-graduate student of the Department of Radiation Diagnostics
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
MSCT densitometry in COPD*

Abstract: The article analyzes the values of PD15 (g / l), LDVI (%) and U / L LLD IR, which are included in the standard package of automatic density analysis of MSCT images (Lung density analysis) in 62 patients with COPD. It has been established that in patients with COPD, PD15 and LDVI indices show an existing dependence on the stage of the disease and on the degree of bronchial obstruction. Thus, PD15 changes were more demonstrative than LDVI changes particularly depending on the stage of COPD. Embedded in the CT image processing program, the PD15 analysis is an objective method, characterizing the severity of emphysematous changes in patients with COPD, and can be used to assess the severity of the disease.

Key words: COPD, MSCT densitometry, PD15, LDVI.

Urgency of an issue. COPD is a disease that evolves over decades often with a substantial amount of emphysema and airflow obstruction at the time of diagnosis (1). Although airflow obstruction parameters in the pulmonary function test (PFT) by spirometry is essential in COPD diagnosis. These parameters fail to quantify the proportionate impact of emphysema and small airways disease individually (2) and these tests are unable to discriminate emphysema from airways disease (3) specially when emphysema does not elicit airway obstruction in every individual (4).

For this reason, in recent years tools as computed tomography (CT) have been used to further characterize the lung structure (3). Moreover, serial CT imaging improved the assessment of the lung architecture and is becoming increasingly important (3). Software programs have since been developed, which can objectively measure the severity of emphysema (5, 6).

Quantitative CT, and in particular CT densitometry has been demonstrated to be a surrogate for emphysema, and lung function measures airflow limitation as an indication of airways disease including COPD (1, 7).

An alternative method for quantitating pulmonary emphysema was introduced by FLENLEY's group in Edinburgh. This concept is based on percentile densities (PD) that are derived from the frequency histogram of the pixel attenuation values of the lung. Thus, the 15th percentile density is defined as the cut-off density at which 15% of all pixels have lower densities (8-9). For example, a 15th percentile density (PD15) indicates the HU value below which the lower 15% of all voxels are distributed. The lower the PD15 values in grams per liter (ie, closer to 0), the more emphysema is present. This approach has been typically used in COPD studies (1,10).

Objectives: To determine the significance of MSCT densitometric parameters, depending on the severity of COPD, in order to assess the severity of structural lesions of the lung tissue.

Material and methods: The results of clinical and radiological studies of 62 patients with COPD under the age of 65 depending on the generally accepted criteria for COPD severity were analyzed, among which 14 (22.3%) patients had asthma-COPD overlap syndrome (ACOS).

The severity of bronchial obstruction was determined according to GOLD-17 (11) according to spirometry data. In the presence of the Tiffeneau index (FEV1/FVC) less than 0.70:

GOLD 1 - FEV1 more than 80%; GOLD 2 - FEV1 more than 50-80%; GOLD 3 - FEV1 30-50%; GOLD 4 - FEV1 less than 30%.

The severity of COPD (A, B, C, D) was determined according to GOLD taking into account the severity of bronchial obstruction, the severity of dyspnea (according to the modified scale of the British Medical Council (mMRC) and the frequency of exacerbations of the disease) (12).

MSCT is performed on a SOMATOM EMOTION device from Siemens or ASTEION from TOSHIBA. The technical parameters of the scan were as follows: 120 KVp, 250 mA, tube rotation speed 0.5 s, FOV 400 x 400 mm, matrix 512 x 512, slice thickness 1 mm. Scanning was done at maximum inspiration (inspiratory) and maximum exhalation (expiratory). The quantitative assessment was based on the study of tomograms obtained at the level of the upper and lower parts of the lungs during inhalation and exhalation. For this purpose, in this study we used the Canon application "Lung density analysis". The principle of digital processing of tomograms using the Lung density analysis program is based on determining the optical density of tissues in Hounsfield units (HU), in addition the program allows to calculate the following indicators:

Low density volume (LDV) -in ml;
Medium density volume (MDV) -in ml;
High density volume (HDV) -in ml;
Lung volume (no high density volume) (LV) -in ml;

15 Percent. Density (PD15) – This is the density point at which 15% of the voxels of the lungs have a low lung density (can be converted to lung tissue density values (g/L) by adding 1,000 to the HU),

Additionally there are calculated:
Low Density Volume Index (LDVI) –in %;
Upper Lung Low Density Volume Index (ULLDVI) –in%;
Lower Lung Low Density Volume Index (LLLDVI) –in%;

Upper/Lower Lung Low Density Volume Index Ratio (U/L LLD IR),

PD15 (g/l), LDVI (%) and U/L LLD IR were selected for further analysis, which are included in the standard automatic density analysis of CT images (Lung density analysis).

Statistical processing was performed using the statistical software package PSRR (open program, does not require a license). For data processing, the methods of descriptive statistics and correlation analysis were applied, taking into account the data checking for normality by the Kolmogorov-Smirnov test. The qualitative indicators were analyzed using the χ^2 - Pearson criterion; for comparison of quantitative indicators with a normal distribution of t - Student's criterion; if abnormal distribution - the criterion of Man-Whitney. Correlation analysis was performed using the Spearman criterion. The difference was considered statistically significant when the probability of the null hypothesis was less than 5% ($p < 0.05$).

Research results. It should be noted that all the indicators that were analyzed had a fairly large range of individual values (Table 1). In particular, the PD15 value ranged from 1.0 to 101.0 g / l and had an abnormal distribution according to the Kolmagorov-Smirnov criterion. In patients with COPD, the PD15 value ranged from 1.0 g / l to 71.0 g / l, the median was 26.5 [7.8; 37.0] g / l; in patients with ACOS from 3.0 g / l to 101.0 g / l, the median is 8.3 [4.9; 25.3] g / l ($p = 0.051$ according to the Man-Whitney test compared with patients with COPD). That is, the lowest values of PD15 were observed in patients with ACOS. A decrease in PD15 indicates large emphysematous changes in lung tissue. The distribution of the percentage of Low Density Volume Index (LDVI), or emphysema index was normal ($p = 0.405$), but also had a fairly large distribution of individual values - from 4.3% to 87%.

Table 1

INSPIRATORY DENSITOMETRIC INDICES OF MSCT IN PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Index	COPD n = 48	ACOS n = 14
PD15, g/l	26,5 [7,8; 37,0]	8,3 [4,9; 25,3]
LDVI, %	60,3±16,6	69,4±19,7
U/L LLD IR	1,02 [0,96; 1,08]	0,91 [0,81; 1,02]

In patients with COPD, LDVI ranged from 19.0% to 87.0%, the average value was (60.3 ± 16.6)% (95% CI 55.5% - 65.1%); in patients with ACOS - from 5.8% to 84.1%, on average (69.4 ± 19.7)% (95% CI - 37.8% - 64.4%) ($p = 0.086$). Thus, the highest LDVI values were observed in patients with ACOS, which were not significantly more than in patients with COPD.

The distribution of the density ratio of the upper and lower lungs (U / L LLD IR) was not normal ($p = 0.007$ by the Kolmagorov-Smirnov criterion), so the median, 25th and 25th quartile, was used to describe it. In patients with COPD, this index ranged from 0.79 (the percentage of low density voxels in the lower sections was greater than the upper ones) to 214 (the percentage of low density voxels in the lower sections was less than the upper ones), a median 1.02 [0.96; 1.08]; in patients with ACOS, U / L LLD IR ranged from 0.67 to 1.17, the median was 0.91 [0,8,81; 1.02] ($p = 0.015$ compared with patients with COPD according to the Man-Whitney test). Normally, this indicator should be close to 1.0 or slightly more due to the large airiness of the lungs in the upper sections. The obtained data prove that in patients with COPD, emphysematous changes were more characteristic for the upper lung, while in

patients with ACOS - emphysematous observed more in the lower lungs. But this index is difficult to interpret in the aggregate, since with diffuse emphysema with a uniform lesion of the lungs, this index will also be close to 1.0. But in the context of the research, the more interesting is index of total lesion of lung tissue, characterizing the spread of emphysema - PD15 and LDVI, rather than the prevailing process localization (U / L LLD IR). According to the results of the PD15 analysis, a clear dependence of its magnitude on COPD stage was established (Fig. 1).

According to the data obtained, at stage A (n = 5), the median PD15 was 59.0 g / l [39.0; 66.5] (from 38.0 g / l to 71.0 g / l); at stage B (n = 15) - 29.5 g / l [12.6; 35.0] (from 4.5 g / l to 71.0 g / l); at stage C (n = 18) - 18.0 g / l [6.0; 29.0] (from 1.0 g / l to 39.0 g / l); at stage D (n = 10) - 5.6 g / l [4.8; 8.9] (from 3.0 g / l to 28.0 g / l). The 15th percentile of pulmonary tissue density decreases significantly with an increase in the stage of the disease ($p < 0.05$ at each stage compared with the previous Mana-Whitney criterion). A slightly different distribution was obtained by analyzing the distribution of PD15 value depending on the degree of bronchial obstruction (Fig. 2).

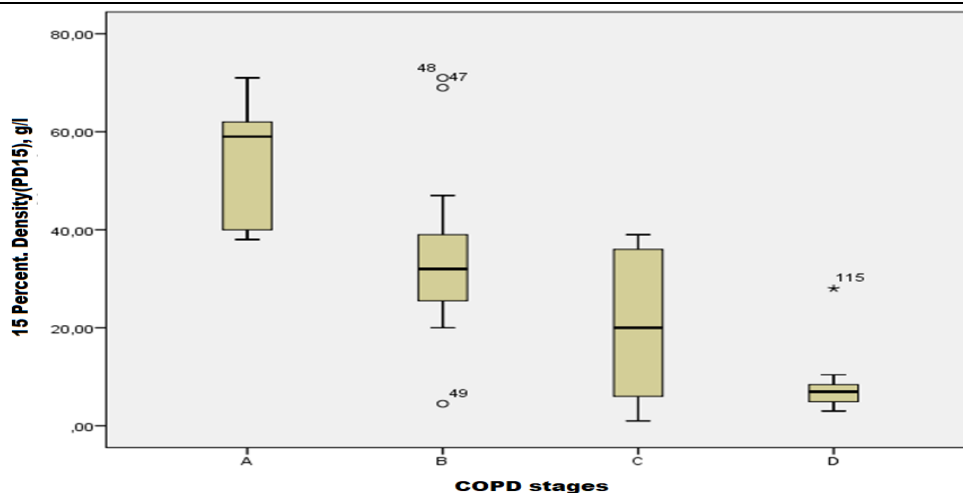


Fig. 1. Box diagram of the distribution of inspiratory PD15 in patients with COPD, depending on the stage of the disease. Note: box borders - 25th and 75th percentiles; the line in the middle of the box is the median; whiskers - arithmetic mean \pm standard deviation; points are data outliers with an observation number.

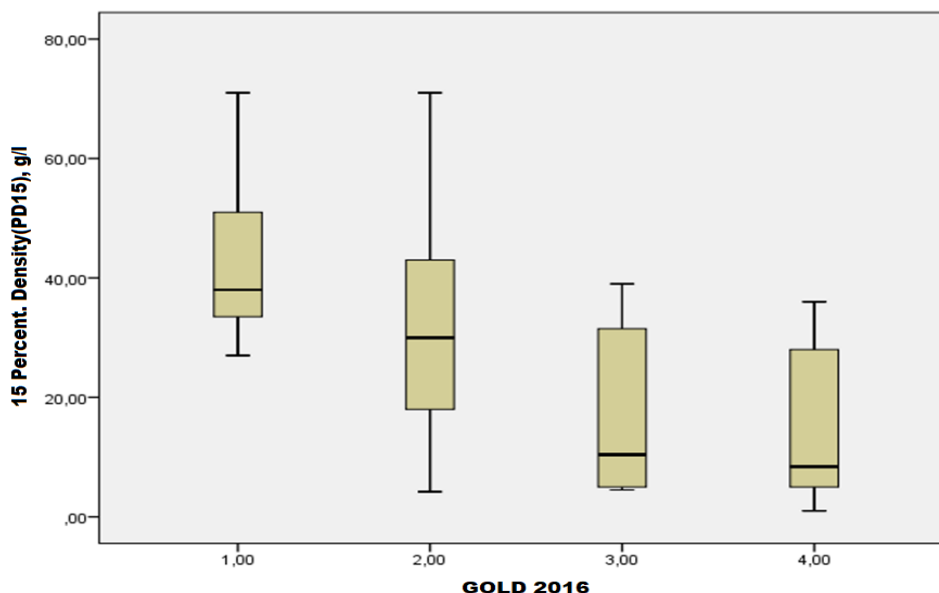


Fig. 2. Box diagram of the distribution of inspiratory PD15 in patients with COPD, depending on the degree of bronchial obstruction (GOLD 2016).

The PD15 value in patients with COPD GOLD1 was 38.0 [32.0; 62.0] g/l (from 27.0 g/l to 71.0 g/l); GOLD2 - 30.0 [17.5; 45.0] g/l (from 4.2 g/l to 71.0 g/l); GOLD3 - 10.4 [4.9; 37.0] g/l (from 4.5 g/l to 39.0 g/l); GOLD4 - 8.4 [5.0; 28; 0] g/l (from 1.0 g/l to 36.0 g/l). As in the previous comparison, the 15th percentile of lung tissue density decreases with increasing severity of bronchial obstruction, but the difference between GOLD1 and GOLD2, between GOLD2 and GOLD3, and also between GOLD3 and GOLD4 is not statistically significant ($p < 0.05$ in each comparison with the Man-Whitney test).

A similar analysis was performed on the LDVI indicator (Fig. 3, 4). The mean value of LDVI in stage A COPD patients was (42.6 ± 6.7)% (95% CI 34.3 - 50.9%); at stage B - (51.1 ± 15.6)% (95% CI 42.5 - 59.8%); at stage C - (63.7 ± 14.2) (95% CI 56.7 - 70.8%); at stage D - (76.5 ± 5.5)% (95% CI 72.5 - 80.5%). That is, the emphysematous index increases with increasing stage of the disease ($p = 0.107$ between A and B, $p = 0.023$ between B and C, and $p = 0.002$ between C and D).

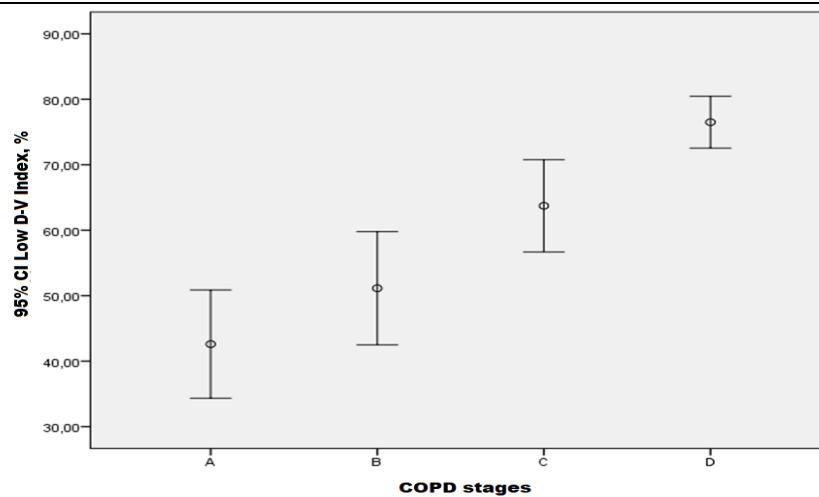


Fig. 3. The value of inspiratory LDVI in patients with COPD depending on the stage of the disease ($M \pm SD$; 95% CI).

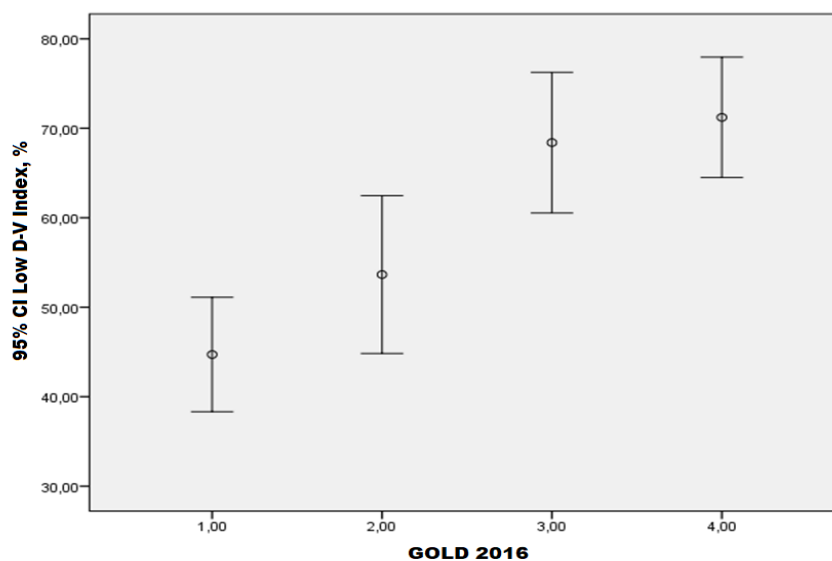


Fig. 4. The value of inspiratory LDVI in patients with COPD, depending on the degree of bronchial obstruction. ($M \pm SD$, 95% CI).

The distribution of LDVI values in patients with COPD, depending on the degree of bronchial obstruction, revealed somewhat different patterns: GOLD1 - (44.7 ± 6.9)% (95% CI 38.3 - 51.1%); GOLD2 - (53.6 ± 17.2)% (95% CI 44.8 - 62.5%); GOLD3 - (68.4 ± 14.2)% (95% CI 60.5 - 76.2%); GOLD4 - (71.2 ± 8.7)% (95% CI 64.5 - 78.0%) ($p = 0.083$ between GOLD1 and GOLD2; $p = 0.012$ between GOLD2 and GOLD3; $p = 0.553$ between GOLD3 and GOLD4).

Thus, in patients with COPD, the PD15 and LDVI indices during inhalation demonstrate the existing dependence on the stage of the disease and on the degree of bronchial obstruction. At the same time, PD15 changes were more demonstrative than LDVI changes, especially depending on the stage of COPD, as evidenced by the results of a comparative analysis of their magnitude.

In addition, in recent years, the information content of expiratory densitometric CT-indices - obtained during the maximum expiration - have been discussed. The results of its analysis are very diverse. According to some researchers, expiratory indicators

are difficult to standardize, but they are useful in examining individual patients to assess the degree of bronchial obstruction (13.14), but the results of other studies indicate high informative densitometry on exhale, which approaches, or exceeds the inspiratory parameters. Thereby, the value of PD15 and LDVI on expiration were analyzed - PD15exp and LDVI exp. Expiratory indices were available in 16 patients with COPD, including GOLD1 - 2, GOLD2 - 2, GOLD3 - 6, GOLD4 - 6 patients depending on the stage of the disease - A - 1, B - 3, C - 7, D - 5 patients. That is, this study was performed in more severe patients. In general, in patients with COPD, the PD15exp value ranged from 3.4 g / l to 89.5 g / l, on average (21.0 ± 23.3) g / l (95% CI 8.1 g / l - 33.9 g / l). The ratio of PD15exp / PD15 was (114.9 ± 10.4)% (from 102% to 142%) (95% CI 109.1-120.6%), which is logical and indicates an increase in the density of lung tissue during exhalation. In connection with an abnormal distribution PD15 for comparing this index in patients with inhalation and exhalation applied Wilcoxon nonparametric test to compare two paired samples and

found that the density increase was significant ($Z = -3,408$; $p = 0,001$).

The mean LDVI exp in patients with COPD ranged from 53.6 to 68.5 on average (61.0 ± 13.4) (95% CI 53.6 - 68.5). The ratio of LDVI exp / LDVI ranged from 66.3% to 97.0% on average (86.5 ± 8.6)% (95% CI 81.7% - 91.2%). That is, the value of LDVI on exhalation decreased compared with inspiration, which is also logical and indicates a decrease in the proportion of lung tissue with a lower density ($p < 0.001$). In general, the data obtained indicate the presence of reliable patterns to reduce emphysematous changes during expiratory densitometry, but this decrease is not significant. In general, the data obtained indicate the presence of reliable patterns to reduce emphysematous changes during expiratory densitometry, but this decrease is not significant. Further analysis of the obtained indicators was performed depending on the severity of bronchial obstruction according to the GOLD16 classification. Due to the insufficient number of observations of patients with GOLD1 and GOLD2, they were combined into one group (GOLD1-2). In patients with COPD with GOLD1-2 ($n = 4$), the PD15exp value was 20.8 [6.4; 75.6] g / l, with GOLD3 ($n = 6$) - 10.4 [6.2; 37.3] g / l; with GOLD4 ($n = 6$) - 6.5 [3.9; 30.0] g / l. With an increase in the degree of bronchial obstruction, a slight decrease in PD15exp was observed, which was not significant ($p = 0.806$ between GOLD1-2 and GOLD3; $p = 0.20$ between GOLD1-2 and GOLD4; $p = 0.273$ between GOLD3 and GOLD4 according to Man-Whitney test).

Conclusions:

The PD15 analysis in the CT image processing program is an objective method that characterizes the severity of emphysematous changes in COPD patients and can be used to evaluate the severity of the disease.

Summarizing the results of the analysis of the results of expiratory densitometry, a preliminary conclusion can be made about the usefulness of these indicators for assessing the degree of morphological emphysematous changes. Especially it concerns PD15exp / PD15, the value of which found a clear dependence on the degree of bronchial obstruction in patients with COPD.

At the same time, it should be noted that inspiratory and expiratory densitometric parameters vary both in patients with COPD and in patients with ACOS. These changes depend not so much on the nosological diagnosis, but on the severity and stage of the disease. Therefore, it is advisable to use them to assess the severity of structural lesions of the lung tissue, which have an impact on the function of the respiratory system.

References:

1. Thomsen LH, Shaker SB, Dirksen A, Pedersen JH, Tal-Singer R, Bakke P, Vestbo J. Correlation Between Emphysema and Lung Function in Healthy Smokers and Smokers With COPD. *Journal.copdfoundation.org JCOPDF*, 2015; 2(3):204-13
2. Xie XQ, de Jong PA, Oudkerk M, Wang Y, Hacken NHT, Miao J et al. Morphological

measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22:2085–93. DOI 10.1007/s00330-012-2480-8

3. Campos MA, Diaz AA. The Role of Computed Tomography for the Evaluation of Lung Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Recent Advances in Chest Medicine*, 2018;153(5):1240-8.

4. Hoesein FAA, Hoop B, Zanen P, Gietema H, Kruitwagen CLJJ, van Ginneken B, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax*. 2011; 66:782-7. doi:10.1136/thx.2010.145995

5. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11): 1172–8.

6. Crossley D, Renton M, Khan M, Vlow E, Turner AM. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *International Journal of COPD* 2018;13: 547–63.

7. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research* 2009;10:75 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-75>

8. Gould GA, MacNee W, McLean A, Warren PM, Redpath A, Best JJ, et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement: an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:380–92

9. Shaker SB, Dirksen A, Laursen LC, Skovgaard LT, Holstein NH. Volume Adjustment of Lung Density by Computed Tomography Scans in Patients with Emphysema. *Acta Radiologica*, 2004;45(4):417-23.

10. Ronit A, Kristensen T, Çolak Y, Küh JT, Kalhauge A, Lange P, et al. Validation of lung density indices by cardiac CT for quantification of lung emphysema. *International Journal of COPD* 2018;13: 3321–30.

- 11- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, 2017. Available from: <http://goldcopd.org/>;

- 12- Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Agusti AG, Celli BR. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009;103(3):373-8. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.004. PubMed PMID: 19013781

- 13- Lynch DA, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging*. 2013;28(5):284-90. doi: 10.1097/RTI.0b013e318298733c

- 14-Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(3): W460-470. doi: 10.2214/AJR.12.10102],

Аблицов А.Ю.

*Канд.мед.наук., доцент, врач торакальный хирург
Национальный Медико-Хирургический Центр им. Н.И.Пирогова*

МЕСТО ВИДЕОТОРАКОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КИСТ СРЕДОСТЕНИЯ.

Ablitsov A.Y.

*Candidate of medical science, associate Professor, thoracic surgeon
National Medical and Surgical Center N. I. Pirogova*

PLACE OF VIDEOTHORACOSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTS OF THE MEDIASTINUM.

Аннотация: в работе показана эффективность и безопасность видеоторакоскопического удаления кист средостения. Проанализированы результаты лечения 39 пациентов с 2015 по 2018 г. с кистами средостения. Дифференциальная диагностика кист средостения представляет значительные трудности. Окончательный диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании удаленного новообразования, что является основанием для оперативного лечения всех новообразований средостения, включая бессимптомные кисты. Наблюдение не целесообразно из-за высокого риска развития осложнений и технической сложности вмешательства при длительном наблюдении. Операцией выбора должно быть торакоскопическое вмешательство.

Summary: our article shows the efficacy and safety of video-assisted thoracoscopic removal of mediastinal cysts. The results of treatment of 39 patients with mediastinal cysts from 2015 to 2018 were analyzed. Differential diagnosis of mediastinal cysts presents significant difficulties. The final diagnosis can be established only with histological examination of the removed tumor, which is the basis for the surgical treatment of all mediastinal tumors, including asymptomatic cysts. Observation is impractical due to the high risk of complications and the technical complexity of the intervention during long-term observation. The operation of choice should be thoracoscopic intervention.

Ключевые слова: киста, средостение, торакальная хирургия, видеоторакоскопия.

Key words: cyst, mediastinum, thoracic surgery, videothoracoscopy.

Кисты средостения – группа разных по происхождению полостных новообразований, объединенных анатомо-топографическими особенностями расположения. Кисты средостения могут быть врожденными; паразитарными (эхинококковыми), могут развиваться из органов средостения (кисты вилочковой железы), лимфатических сосудов; или из тканей пограничных областей (например, менингеальные кисты). Наиболее часто встречаются врожденные кисты (перикардальные, бронхогенные и энтерогенные, дермоидные). До недавнего времени стандартным доступом для их удаления была широкая торакотомия или полная срединная стернотомия. С развитием миниинвазивных технологий все чаще открытую хирургию заменяет видеоторакоскопический способ [6, 10, 15, 16, 17].

Цель исследования: показать эффективность и безопасность видеоторакоскопического удаления кист средостения.

Материал и методы.

С 2015 по 2018 года видеоторакоскопически оперированы 39 больных с кистами средостения. Мужчин было 13, женщин - 26. Возраст пациентов от 21 до 70 лет. Средний возраст 46,3лет. У 20 больных заболевание протекало бессимптомно, 19 предъявляли различные жалобы. Наиболее частой жалобой была боль в грудной клетке, которую отмечали 10 из 39 пациентов. 5 больных беспокоил кашель, 3 одышка, остальных общая слабость,

быстрая утомляемость. Чаще клинические проявления наблюдали при бронхогенных кистах.

Большинство кист (24) находились в переднем средостении. У 7 пациентов кисты располагались в среднем отделе средостения, у 4 – в заднем средостении. У 23 больных размер кист не превышал 5 см, у 12 он был от 5 до 10 см. У 4 пациентов диаметр кист был более 10 см. После гистологического исследования из 39 больных у 12 оказались кисты перикарда, у 9 - кисты вилочковой железы, у 8 - бронхогенные кисты. У 5 больных были простые кисты, у 2 - дермоидные кисты. У 2 больных диагностированы эхинококковые кисты и у 1 больного киста эктопированной щитовидной железы.

Все пациенты оперированы под общим обезболиванием с раздельной интубацией бронхов и отключением легкого на стороне операции. У большинства больных (30) применяли правосторонний доступ. Положение больного на операционном столе зависело от локализации кисты. При ее расположении в переднем средостении наиболее удобен передне-боковой доступ. При нахождении кисты в среднем или заднем средостении лучшее положение больного для задне-боковой торакотомии или на животе. Операцию заканчивали дренированием плевральной полости в большинстве случаев на одни сутки. Большинство кист удалены полностью. У 2 больных с бронхогенными кистами в случае плотного сращения стенки кисты с жизненно

важными структурами и опасностью их повреждения часть кисты была оставлена. Для профилактики рецидива заболевания слизистая оставленного участка кисты была электрокоагулирована.

При эхинококкозе средостения применяли следующую технологию. Вначале кисту изолировали от окружающих тканей марлевыми салфетками, производили пункцию и аспирацию содержимого кисты иглой, соединенной с вакуум-аспиратором. После аспирации вскрывали просвет гидатиды, удаляли хитиновую оболочку и проводили в течение 5-7 минут обработку полости тупферами, смоченными 80% раствором глицерина с целью уничтожения зародышевых элементов, которые могли находиться в фиброзной капсуле вследствие попадания в нее из надрывов хитиновой оболочки кисты. Операцию заканчивали дренированием остаточной полости. После операции проводили лечение мебендазолом или альбендазолом.

Осложнений во время и после операции, конверсии в открытую операцию, летальных исходов не наблюдали. Средняя длительность нахождения в стационаре составила 6,2 дня.

Обсуждение

Кисты составляют по данным литературы от 10 до 32% всех новообразований средостения [2, 6, 9, 16, 17]. В большинстве наблюдений они протекают бессимптомно и у 90% пациентов их выявляют при профилактических рентгенологических исследованиях [6, 16, 17]. Небольшие кисты средостения, например, вилочковой железы, бронхогенные кисты, расположенные в области бифуркации трахеи, диагностируют только при КТ [6].

Диагностический алгоритм при новообразованиях средостения включает обязательное применение КТ или МРТ. Эти исследования являются ведущими в уточнения связи новообразования с жизненно важными структурами средостения, также они определяют необходимость дополнительных методов исследования и стратегию лечения. Следует учитывать отсутствие патогномичных симптомов разных кист средостения, что затрудняет их дифференциальную диагностику. В значительной степени на установление диагноза влияет расположение полостного новообразования в типичном месте для данного вида кист. Окончательный диагноз может быть установлен только после морфологического исследования удаленного новообразования. Поэтому, по нашему мнению, в ситуации, когда состояние больного позволяет перенести оперативное вмешательство, оно должно быть выполнено: киста должна быть удалена.

В настоящее время многие хирурги придерживаются мнения, что большинство выявленных кист средостения является показанием к операции для профилактики возможных осложнений [1, 4, 9, 11, 15, 18], хотя некоторые авторы рекомендуют его только при наличии жалоб

у больного, росте кисты или подозрении на злокачественный процесс [8, 16, 17]. В тоже время раннее удаление кисты обеспечивает более легкую операцию, а длительное динамическое наблюдение способствует образованию сращения кисты с окружающими органами и тканями и усложняет вмешательство. По нашему мнению, бессимптомно протекающие кисты должны быть удалены из-за высокой вероятности описанных в литературе осложнений, таких как разрыв кисты, инфекция, кровотечение, тампонада сердца и внезапная смерть [8, 18]. Динамическое наблюдение возможно только при бессимптомных тонкостенных кистах небольшого размера (до 3 см), как правило, это кисты перикарда.

Развитие миниинвазивной хирургии способствовало расширению показаний к оперативному лечению доброкачественных новообразований средостения, включая кисты. Торакоскопическая технология удаления кист средостения впервые была продемонстрирована Мошгоух с соавт. в 1991 году. За последние два десятилетия торакоскопические операции при кистах средостения доказали свою эффективность и безопасность [6, 9, 10, 11, 16, 17, 18]. В сравнении с операциями из торакотомного доступа видеоторакоскопические вмешательства способствуют сокращению длительности операции, дренирования плевральной полости, пребывания в стационаре, не увеличивая риск осложнений и неполного удаления кисты [9].

При многих кистах средостения ее торакоскопическое удаление не вызывает серьезных технических трудностей. Следует отметить, что для профилактики рецидива заболевания киста должна быть удалена полностью [9, 11]. Поздние рецидивы заболевания отмечены при неполном удалении кист даже через 25 лет [9]. Для облегчения выделения кисты первым шагом необходимо выполнить пункцию кисты и аспирацию ее содержимого, что позволяет удерживать кисту эндозажимом и облегчает ее мобилизацию. Однако при длительном существовании кист, воспалительных изменениях в кисте и окружающих тканях могут возникать значительные технические трудности во время операции. В подобных ситуациях возможно оставление небольшого участка кисты при ее сращении с жизненно важными структурами средостения. Для профилактики рецидива заболевания внутренняя стенка оставленного участка кисты должна быть дезэпителизирована путем электрокоагуляции.

Таким образом, дифференциальная диагностика кист средостения представляет значительные трудности. Окончательный диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании удаленного новообразования, что является основанием для оперативного лечения всех новообразований средостения, включая бессимптомные кисты. Наблюдение не целесообразно из-за высокого риска развития осложнений и технической

сложности вмешательства при длительном наблюдении. Операцией выбора должно быть торакоскопическое вмешательство.

Литература

1. Вишнеvский А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. – М.: Медицина, 1977. - 400 с.
2. Хирургические болезни: Учебник / М.И.Кузин, О.С.Шкроб, Н.М.Кузин и др.; Под ред. М.И.Кузина. – 3-е изд.перераб. и доп.- М.: Медицина, 2002. -784 с.: ил.
3. Хирургия легких и плевры: Руководство для врачей / Под ред. И.С.Колесникова, М.И.Лыткина. – Л.: Медицина, 1988. – 184с.:ил.
4. Частная хирургия. Т.1.: Учебник для медицинских вузов / Под ред. Ю.Л.Шевченко. 3-е изд., испр. и доп.- М.:РАЕН, 2017.-706 с.:ил.
5. Alvarez C.Z., Riveros P.S., Miranda R.T., Yarur O.V. Mediastinal hydatid cyst. Case report and review. // Rev Chil Infect. -t 2007; 24 (2): 149-152
6. Boros M., Molnar S., Jozsa T. Multilocular Thymic Cyst Resection From Pleural Cavity by Thoracoscopy. // Journal of Medical Cases. - April 2013 Volume 4.- Number 4. - P. 266-268
7. Collins K.L., Zakhariou F.Z., Mandal A.K.J., Missouri C.G. Pericardial Cyst: Never Too Late to Diagnose. //J.Clin.Med. 2018 Nov; 7(11): 399.
8. Dell'Amore A., Giunta D., Congiu S., Dolci G., Agosi R. Uniportal video-assisted removal of a right paratracheal pericardial cyst: an unusual location //J Vis Surg. 2018; 4: 55.
9. Guo C., Mei J., Liu C., Deng S., Pu Q., Lin F., Liu L. Video-assisted thoracic surgery compared with posterolateral thoracotomy for mediastinal

bronchogenic cysts in adult patients // JTD Home/Vol.8, No 9 (September 2016).

10. Hazelring S.R., Landreneau R.J., Mack M.J., Acuff T.E. Thoracoscopic resection of mediastinal cysts // Ann Thorac Surg. - 1993;56:659-60
11. Jiang N., Lu Y., Wang J. Is single-port video-assisted thoracic surgery for mediastinal cystectomy feasible? // Journal of Cardiothoracic Surgery. - 2019;14:18
12. Kamal Y.A., Mubarak S.Y. Bronchogenic Cyst: An Update on Diagnosis and Treatment // Open Journal of Surgery. - 2018. -Vol.1.Issue 1. – P. 19-24.
13. Kar SK, Ganguly T. Current concepts of diagnosis and management of pericardial cysts // Indian Heart J.- 2017;69:364–70.
14. Kozu Y, Suzuki K, Oh S, et al. Single institutional experience with primary mediastinal cysts: clinicopathological study of 108 resected cases // Ann Thorac Cardiovasc Surg. - 2014;20:365-9.
15. Nakamura T., Fujikawa R., Otsuki Y., Funai K. Prone position surgery for a subcarinal bronchogenic cyst // Surg. Case. Resp. - 2018 Dec. – P.451
16. Nichols F.C., Harrison-Phipps K. Mediastinal Cysts and Duplications in Adults// In Pearsons thoracic and esophageal surgery.-3rd.ed. - 2008.- P.1581-1588
17. Stremmel C., Passlick B. Mediastinal Cysts and Duplications // ESTS Textbook of thoracic surgery.- Cracow. - 2015.- P.245-250.
18. Wang X, Chen K. Li X, Li Y, Yang F, Li J, Jiang G, Liu J, and Wang J Clinical features, diagnosis and thoracoscopic surgical treatment of thymic cysts // J Thorac Dis. - 2017 Dec. - 9(12). –P. 5203–5211.

Bocharov A.V.

*Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev EI,
Candidate of Medical Sciences*

Popov L.V.

*National Medical-Surgical Center named after N.I. Pirogov,
Doctor of Medical Sciences, Professor*

STAGED CORRECTION OF CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND MULTI-VASCULAR LESION AFTER STENTING OF A CLINICALLY-DEPENDENT ARTERY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Annotation: in patients with ischemic heart disease and multivessel coronary disease with an intermediate degree of damage on the Syntax scale after successfully stenting the clinically-dependent artery for acute coronary syndrome, the incidence of non-fatal myocardial infarction, recurrent revascularization, and return of angina pectoris are statistically higher in the percutaneous coronary intervention group.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention

Diseases of the circulatory system are the leading cause of mortality in the world [1]. Coronary heart disease (CHD), particularly acute coronary syndrome (ACS) have a maximum share index of mortality in a group of diseases of the circulatory system. [2]

Until today, the debate continues as to the place of percutaneous coronary intervention in myocardial revascularization (PCI) in patients with coronary artery disease [3]. PCI significantly improves the outcome for patients with ACS [4], but is less clear [5] in place of stable coronary artery disease PCI.

The results showed that drug-eluting stents generation 2 shows similar results with CABG in the late period [6].

Are used today in practice stents with a drug coating generation 3 [7], but the data on the results of their application is extremely scarce.

Objective: to compare the long-term results phasic correction of coronary blood flow in patients with coronary artery disease and multivessel stenting clinical-related artery (CRA) on the ACS, which was performed complete revascularization CABG or PCI.

Materials and methods: a total of 250 patients were included with CAD and multivessel disease. The first stage - CRA stenting for health due to ACS. The second stage was carried out within 90 days from the date the PCI CRA - full functional CABG revascularization (CABG group) or PCI 3 using stents coated with drug generation and biodegradable polymer (group PCI).

For PCI applied 3-generation drug-eluting stents and sirolimus bioresorbable polymer "Calypso" producer of "Angioline", Russia.

Diameter implantable stents determined the reference diameter of the distal coronary artery, the length - the need artery portion overlap at least 5 mm distal edge of atherosclerotic plaques in both directions.

PCI was conducted by a standard procedure: predilatation performed, stent implantation and, if necessary, postdilatatsiya using high pressure ballons.

When performed bifurcation lesion side branch protection conductor.

1-stent strategy stenting is preferred, however, in the event of pain, slowing the flow speed is compromised side branch ostium - held "kissing-dilation" and, while maintaining the above complications - stenting of side branches.

Criteria for successful PCI: bloodstream TIMI III, residual stenosis of less than 10%, the disappearance of subjective and objective symptoms of acute myocardial ischemia after intervention; and it was successful in 100% of cases in both groups.

Before performing PCI CRA patients received a loading dose of clopidogrel and then administered acetylsalicylic acid, clopidogrel, beta-blockers, statins and angiotensin-converting enzyme.

CABG performed by a single method - laying on mammary shunt anterior descending artery and vein grafts in other arteries when indicated in cardiopulmonary bypass, normothermia, cold blood cardioplegia.

CABG group consisted of 121 patients who underwent complete myocardial revascularization was performed by CABG.

129 patients included in the PCI group, revascularization of coronary arteries was performed by PCI.

Exclusion criteria were age less than 18 and more than 80 years prior to PCI or CABG, the lack of adherence to drug therapy, contraindications to antiplatelet agents, the presence of severe comorbidity, limiting the survival of patients, inability to perform full functional revascularization, the severity of coronary lesions on Syntax scale less 22 points and more than 33 points, defeated the trunk of the left coronary artery.

Long-term results were evaluated at the outpatient stage after the stage 2 on a quarterly basis within 24 months. Endpoints surveillance - cardiovascular death, myocardial infarction, acute ischemic stroke, repeat revascularization and combined point MACCE.

Statistical analysis was performed using Statistica software version 13.3 (TIBCO SoftwareInc., 2017, <http://statistica.io>). Results are presented as mean and standard deviation (M±SD) for a normal distribution, the median with interquartile scale of 25% and 75% percentiles for an asymmetric distribution. Type of distribution of quantitative variables was evaluated by the Kolmogorov - Smirnov adjusted Lillieforsa. When comparing quantitative data, the U-Mann-Whitney criterion with corrected continuity was applied. To compare the qualitative variables used two-sided Fisher criterion. The ratio of the chances of developing large vascular events and the return of angina clinic was calculated using four-floor tables. Statistically significant differences between groups were considered at $p < 0.05$.

Results. Statistical differences in the clinical and demographic and operational characteristics did not (Table 1, Table 2). Between the groups, except the frequency of generalized atherosclerosis, and quantity of smoking patients who were more common in the group of PCI, as well as myocardial infarction, myocardial earlier - significantly more in the CABG group

Table 1

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Indicator	Group CABG (n = 121)	Group PCI (n = 129)	p
Age, years	59,5±6,3	59,9±8	0,86
Female sex, n (%)	19 (15,7%)	23 (17,8%)	0,66
Body mass index	28,6±5,2	29,3±6	0,3
Acute coronary syndrome with ST-segment elevation (first stage), n (%)	47 (38,8%)	63 (48,8%)	0,13
Generalized atherosclerosis, n (%)	61 (50,4%)	109 (84,5%)	0
Hyperlipidemia, n (%)	118 (97,5%)	128 (99,2%)	0,36
Arterial hypertension, n (%)	119 (98,3%)	129 (100%)	0,23
Diabetes mellitus, n (%)	21 (17,4%)	27 (20,9%)	0,52
Smoking, n (%)	35 (28,9%)	54 (41,9%)	0,04
A history of myocardial infarction, n (%)	39 (32,2%)	17 (13,2%)	0,04
Acute cerebrovascular accident in history, n (%)	8 (6,6%)	10 (7,8%)	0,81
Angina of the III-IV functional class according to the classification of the Canadian Heart Society, n (%)	119 (98,3%)	129 (100%)	0,23
Heart failure III-IV functional class according to NYHA classification, n (%)	32 (26,5%)	38 (29,5%)	0,67

Left ventricular ejection fraction after stenting of a clinically dependent artery,%	57,9±6,9	56,0±8,2	0,06
Time to complete revascularization, day	66,2±19	69,3±21,5	0,08

Table 2

ANGIOGRAPHIC AND OPERATIONAL PATIENT CHARACTERISTICS

Indicator	Group CABG (n = 121)	Group PCI (n = 129)	P
Localization of clinically dependent artery, n (%)			
Anterior descending artery	42 (32,6%)	53 (41,1%)	0,36
Circumflex artery	40 (31,0%)	33 (25,6%)	0,21
Правая коронарная артерия	39 (30,2%)	43 (33,3%)	0,89
The severity of the lesion of the coronary bed on the SYNTAX scale, points	27,1±3,7	26,8±2,6	0,43
The average number of implanted stents in a clinically-dependent artery, n (%)	1,13±0,4	1,14±0,4	0,85
The average length of the stented area in the clinically dependent artery, mm	25±8,9	26,5±12,1	0,62
The average diameter of stents implanted into clinic-dependent artery, mm	3,12±0,5	3,1±0,3	0,23

Frequencies of myocardial infarction, revascularization, angina return clinics and MACCE were higher in the PCI (Table. 3).

Table 3

THE RESULTS OF THE STUDY

Indicator	Group CABG (n = 121)	Group PCI (n = 129)	P
Cardiovascular mortality, n (%)	2 (1,65%)	1 (0,78%)	0,61
Nonfatal myocardial infarction, n (%)	0	6 (4,65%)	0,03
Nonfatal acute cerebrovascular accident, n (%)	0	0	1,0
Repeated revascularization, n (%)	0	11 (8,53%)	0,0008
Return of the clinic of angina pectoris that does not require re-revascularization (not heavier than Class II according to the classification of the Canadian Heart Society, n (%)	2 (1,65%)	11 (8,53%)	0,02
MACCE, n (%)	2 (1,65%)	18 (13,95%)	0,0003

Discussion. Of optimal tactics of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with intermediate severity on a scale Syntax after stenting CRA about the ACS is a complex issue [8].

Often the "heart team" takes a less than optimal solution of the complete myocardial revascularization by PCI, the absolute majority of these patients in hospitals are unable to perform CABG. Choice is explained by the lack of clear and unambiguous algorithms are treated the recommendations of [9.10], as well as the attractiveness of PCI due to the small number of complications, minimally invasive, there is no need for rehabilitation in the postoperative period, short-term hospitalization.

According to the studies and long-term results CABG PCI with stents with drug coating 2 generation in patients with stable coronary artery disease [11,12], did not differ from CABG except repeated revascularization. Research method selection complete myocardial revascularization (CABG or PCI) in patients after successful stenting of the CRA on the ACS with intermediate severity of coronary lesions in, we did not find the available literature.

Our data - a higher rate of non-fatal myocardial infarction, repeat revascularization, and angina clinic

return MACCE in the PCI group talk about the need for greater performance of CABG in patients of this group.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and multivessel coronary artery intermediate severity on a scale of Syntax, underwent successful stenting clinical-related artery for an acute coronary syndrome, the incidence of non-fatal myocardial infarction, repeat revascularization, return clinical signs of angina, as well as the combined point MACCE significantly higher in the group of percutaneous coronary interventions.

The authors declare no conflict of interest.

References:

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (date of the application 16.07.2019)
2. Kang J.S., Goodman S.G., Yan R.T., Lopez-Sendon J., Pesant Y., Graham J.J., Fitchett D., Wong G.C., Rose B.F., Spencer F.A., Yan A.T. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE)). Am. J. Cardiol.

- 2013, 112 (1): 51-56. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.053
3. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Mario C.D., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J., Menicanti L., Ostojic M., Piepoli M.F., Pirllet C., Pomar J.L., Reifart N., Ribichini F.L., Schalij M.J., Sergeant P., Serruys P.W., Silber S., Uva M.S., Taggart D. Task Force on Myocardial Revascularization on the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2010, 31: 2501-2555. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq277
4. Lusher T.F., Obeid S. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! Eur. Heart J. 2017, 38: 3066-3069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx569
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chartman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Macini J., Weintraub W.S. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N. Engl. J. Med. 2007, 356: 1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829
6. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Nisio M.D., Siletta M.G., Maione A., Alfonso F., Clemmensen P.M., Collet J-Ph., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D., Schauerte P., Uva M.S., Taggart D.P., Toracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A., Kolh P., Juni P. Revascularization versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ. 2014, 348: g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859
7. Thakkar A.S., Dave B.A. Revolution of drug-eluting coronary stents: an analysis of market leaders // European Medical Journal. - 2016 - Vol. 1, № 4. - P. 114-125
8. D'Oliveira R., Hueb W., Gersh B.J., Lima E.G., Pereira A.C., Rezende P.C., Garzillo C.L., Hueb A.C., Favaratto D., Soares P.R., Ramires J.A.F., Filho R.K. Effect of complete revascularization on 10-year survival of patients with stable multivessel coronary artery disease: MASS II trial. Circulation. 2012, 126: 158-163
9. Caputo R.P., Tremmel J.A., Rao S., Gilchrist I.C., Pyne C., Pancholy S., Frasier D., Gulati R., Skelding K., Bertrand O., Patel T. Transradial arterial access for coronary and peripheral procedures: executive summary by the transradial committee of the SCAI. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2011, 78: 823-839. DOI: 10.1002/ccd.23052
10. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J., Stahle E., Feldman T.E., van den Brand M., Bass E.J., Van Dyck N., Leadley K., Dawkins K.D., Mohr F.W. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2009, 360 (10): 961-972. DOI: 10.1056/NEJMoa0804626
11. Gordeev I.G., Lebedeva A.Yu., Volov N.A., Grishina I.S., Semiokhina A.S. Surgical and endovascular revascularization of myocardium in multivessel disease. Russian Journal of Cardiology. 2016, 130 (2): 90-94. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-90-94]
12. Li Y.Q., Liu J.H. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2014, 69 (6): 398-404

Valikhnovska K.G.

*a postgraduate of Surgery and Transplantology Dpt.,
Shupyk National Academy of Postgraduate Education
ORCID 0000-0001-8287-0736*

Savytska I.M.

*Candidate of Medical Science,
senior researcher,*

Department of Experimental Surgery

State Institute «Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation»,

National Academy of Medical Sciences of Ukraine

ORCID 0000-00020-2749-7825

FEATURES OF THE APPLICATION OF ELECTROSURGICAL METHODS IN PANCREATIC SURGERY

Abstract: There have been investigated the specific features of resection interventions on the pancreas with the use of electrosurgical methods on experimental models of clinical operations. The processes of pancreatic tissue regeneration in the site of surgical interventions have been studied when applying these methods as compared with conventional surgical technique.

Key words: pancreas; electric welding of tissue; electrosurgery; monopolar welding; electrosurgical methods.

Surgical interventions on the pancreas have always been a challenge due to the features of the anatomical structure. Despite the latest developments in modern surgery, some issues still need addressing. High-frequency electrosurgical instruments are widely used in various branches of medicine. They are employed in gynecology and abdominal surgery, in proctology and thoracic surgery, in ophthalmology and urology [1, 2, 3, 4].

High frequency electric welding technology reduces the time of surgical intervention, does not require suture materials, not only minimizes the duration of bleeding, but also disinfects the wound surface [5, 6]. The use of electrosurgical instruments significantly reduces the time of surgical intervention and wound pain in the postoperative period [7].

However, there is limited data on changes that occur in the pancreatic tissue resulting from the use of electrosurgical instruments during resection interventions.

Materials and methods. The study was performed on 30 six-month old rats of the genus *Rattus*, (family Muridae), weighing 240-280 g.

Before the research, a veterinary examination was conducted and the animals had a group health passport with the necessary preventive measures. The animals were treated and anesthetized as *required* by the Law of Ukraine "On Protection of Animals from Cruel Handling" No. 1759-IV dated December 15, 2009, the Ordinance of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated July 28, 2010 No. 1585 "On Approval of the List of Regulatory and Legal Acts Protecting Animals from Ill-treatment", and Scientific and Practical Guidance for Housing and Care of Laboratory Animals and Their Use issued by the National Pharmacological Centre, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 8 dated June 22, 2012).

Aim of the study. To investigate the features of changes in the pancreatic tissue after resections using a conventional surgical technique and electrosurgical methods, including electric welding and monopole welding, to evaluate the possibilities and feasibility of the use.

The study objectives were as follows:

1. To investigate the features of interventions on the pancreas with the use of electrosurgical methods on the experimental models.
2. To compare the processes of the pancreatic tissue regeneration in the site of surgical intervention following the use of electrosurgical and conventional methods.

According to the assigned objectives, the animals were divided into three groups.

Animals of group I (n = 10) underwent the resection of part of the pancreas with the use of conventional surgical technique. These animals composed the control group.

In animals of the group II (n = 10), the resection of part of the pancreas was performed using the electrosurgical tool in a monopolar mode.

Animals of group III (n = 10) had a part of the pancreas resected employing Patonmed EKVZ-300 D device in a manual welding mode.

Operative interventions were performed under general intraperitoneal anesthesia (0.2 ml of 5% sodium thiopental and 0.4 ml of 1% propofol) under aseptic and antiseptic conditions. To prevent postoperative complications, a single injection of bicillin-5 at a dose of 1 million units per kg of body weight was administered.

To provide the analgesic effect within the first three postoperative days, dexketoprofen was injected subcutaneously (3-5 mg / kg of the body weight).

At three, seven and twenty-one days following resection the animals *were euthanized* with an intra-abdominal overdose of 10% sodium thiopental. The pancreatic tissue in the resection site was investigated immediately after surgery and after 3, 7, 21 days.

To prepare samples for histological studies, the part of the pancreas was excised with the resection area, the sample was fixed for 24 hours in 10% neutral-buffered formalin, and then it was embedded in paraffin according to a routine protocol. Five- μ m-thick tissue sections were stained with hematoxylin and eosin, azure-II-eosin, *Van Gieson's* picrofuchsin; the PAS-reaction and PAS-reaction with amylase control were conducted. The histological samples were studied using the Leica DM500 light optical microscope, the images were captured by the Leica ICC50 HD camera.

Statistical analysis and processing of the results were carried out using the IBM SPSS Statistics 20 Integrated Software Package. The non-parametric Kruskal-Wallis H test and the Mann-Whitney U test were employed as criteria for the reliability of the difference.

Results.

Immediately after resection using a conventional technique, the blood vessels were dilated, the arteries were atonic. The blood clot with cell body fragments was loose; there were seen hemorrhages in the stroma (Fig. 1). In some areas under the resection area, multiple hemorrhages were merging into large fields, affecting the trophic support of the parenchyma, which had undergone dystrophic changes.

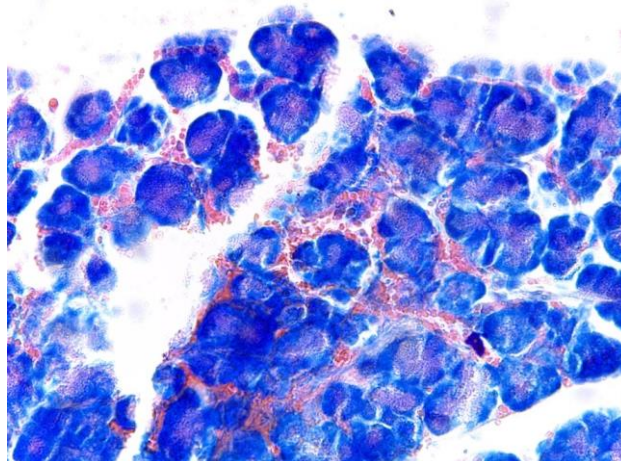


Fig.1 White rat pancreas (under the resection site) following the surgical intervention by standard technique. Azure-II-eosin staining. Magnification x100.

After three days, a necrotic focus arose in the resection site; granulation tissue began to form around it. Alongside with impaired vascular penetrability there was seen plasmorrhagia, diapedetic hemorrhages, and stromal edema even in the remote areas. Inflammation with abundant neutrophilic and lymphocytic infiltration of the stroma covered a significant part of the pancreas.

After seven days, a thick layer of granulation tissue with necrotic foci was formed in the resection site, the stroma was infiltrated mainly with neutrophils and lymphocytes, and under the resection area, edema was more pronounced. Dystrophic changes in pancreaticocytes were particularly prominent in the

resection site, and somewhat decreased in the remote areas.

After 21 days, the formation of adhesions with loops of the small intestine was mainly seen. Inflammatory manifestations were still observed in the tissues adjacent to the resection site. The areas of necrotic parenchyma were surrounded by a thick connective tissue capsule, the wall of which was mainly infiltrated by neutrophils (Fig. 2). In remote areas, the functional state of parenchymal cells somewhat recovered. Manifestations of the vascular response were less pronounced than in the prior time points.

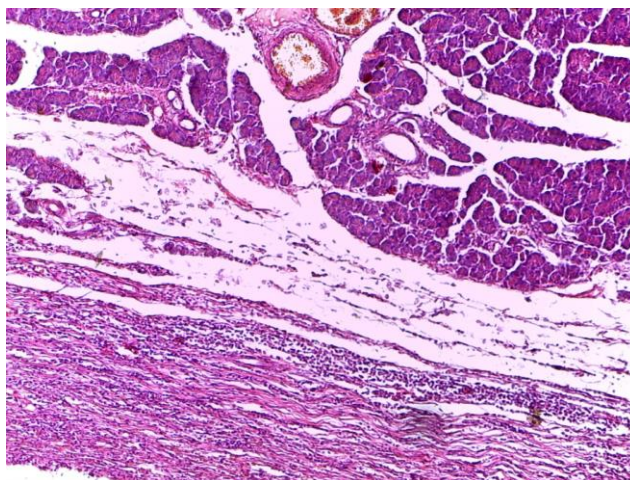


Fig.2 The pancreas of the white rat 21 days after the conventional surgery. Azure-II-eosin staining. Magnification x100

Thus, after the use of the conventional surgical technique, in the resection site, there were seen alterations accompanied by circulatory disorders, the process became cascading with the formation of colliquative necrotic foci, which were surrounded by connective tissue capsules after seven days. Partial recovery of the functional state of parenchymal cells with a moderate decrease in the stromal inflammation and a microvascular response was observed after 21 days.

Immediately after monopolar welding, a layer of coagulation-altered tissue was formed on the resection surface. The underlying pancreatic tissue became compact due to the dehydration and compression; under this area, there was seen a loss of cellular communication in the parenchyma, in this area, there were isolated hemorrhages, blood vessels were thrombosed (Fig. 3). The underlying vessels were dilated and plethoric.

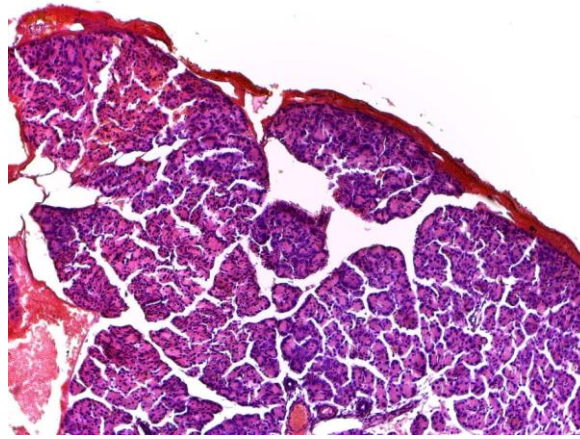


Fig. 3 White rat pancreas in the resection site after monopole welding. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100.

After three days, around the thermal injuries in the parenchyma, there was formed a thin layer of fibroblasts and collagen fibers, which began to separate the damaged areas from the intact parenchymal areas. Pancreatocytes did not preserve the zonation around the damage area; they were undergoing dystrophic changes. Blood vessels under the resection area were dilated, the pancreatic stroma became swollen even in the remote areas.

After seven days, the necrotic pancreatic parenchyma was surrounded by a connective tissue capsule, the coagulation scab was divided into separate fragments due to the effect of tissue enzymes and macrophage activity. The separation of the pancreatic

cytoplasm into homogeneous and zymogenic areas partially recovered in the areas remote from the affected site. Edema and a vascular response persisted.

After 21 days, there was seen a significant decrease in the severity of inflammatory response, in the areas remote from the resection site, pancreatocytes were recovering the functional activity as evidenced by the restoration of the cytoplasmic zonation. The manifestations of edema significantly decreased, vessels of the microcirculatory bloodstream were restoring. The cicatrix on the resected surface was formed by mature loose connective tissue, where there were noted clusters of tissue basophils with no signs of degranulation (Fig. 4).

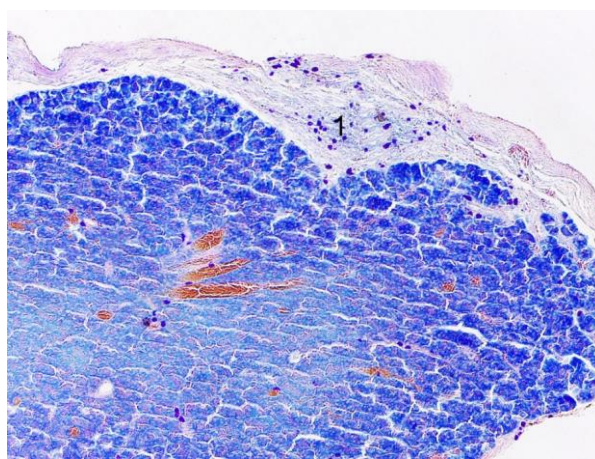


Fig. 4 White rat pancreas in the resection site 21 days after monopole welding. 1 – a cluster of tissue basophils. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100.

As can be seen from the above, after three days, a thin connective tissue capsule was formed around the damaged parenchyma; after seven days, alongside with a reduction in the intensity of the inflammation, there were observed signs of functional restoration of the parenchyma; newly formed ducts participated in the compensatory processes in the granulation tissue on the resection surface. Twenty-one days after the resection using monopole welding, a more significant volume of connective tissue was formed and more pronounced signs of inflammation remained as compared with the use of electric welding.

After electric welding, on the resection surface, the coagulation scab was formed predominantly by coagulated plasma and fragments of cell bodies, it had clefts (Fig. 5). Under the scab, the pancreatic parenchyma became densified due to a reduced volume of cell bodies, liquid loss, intracellular coagulation and compression caused by the jaws of the electric instrument. Blood vessels were closed, compressed. There were small isolated hemorrhagic foci; there was a mosaic distribution of densified tissue areas among the areas of parenchyma with lost cellular communication.

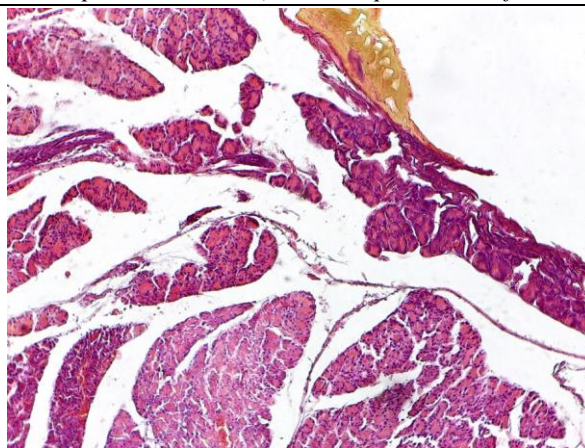


Fig. 5 Pancreas of the white rat in the resection site after electric welding. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100.

After three days, in the resection site, the coagulation scab was partially fragmented and, along with the necrotic pancreatic parenchyma it was surrounded by a thin layer of fibroblasts. Under the resection site, in all sections of the microcirculatory bloodstream, there were changes, including stasis, detachment of the endothelial cells into the lumen of the vessels, hemorrhagic infiltration of the vascular walls and paravasal connective tissue.

After seven days, fragments of the coagulation layer and the necrotic pancreatic tissue were surrounded by a connective tissue capsule, where new ducts and blood vessels were formed. The functional

status of pancreatic cells under the resection area partially recovered, but the blood vessels remained dilated.

After 21 days, on the surface of the resection site, there was formed mature and loose connective tissue containing new ducts and blood vessels. In this tissue, there were also seen fragments of coagulation scab. The remains of the coagulation scab were often rejected from the surface of the pancreas and seen in the abdominal cavity adherent to omentum (Fig. 6). The signs of inflammation almost faded in the newly formed tissue and in the surrounding parenchyma.

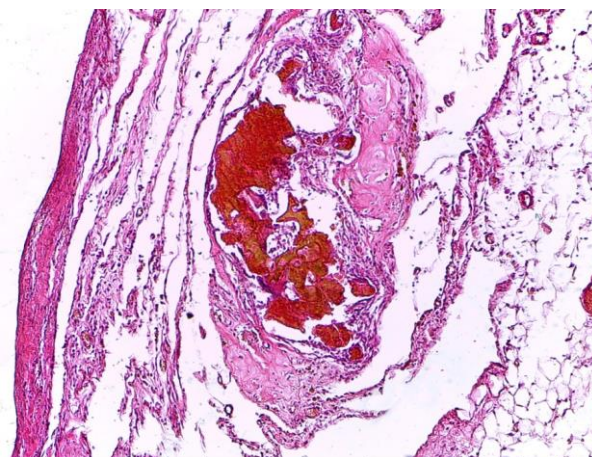


Fig. 6 The remains of coagulation scab 21 days after electric welding. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100.

To summarize, the tissue was densified in the resection area after electric welding. After three days, plastic functions were less manifested than after monopolar welding or the conventional technique. However, after seven days, a layer of granulation tissue was formed. After 21 days, signs of inflammation and edema of the stroma were significantly reduced, the necrotic area caused by the thermal exposure shrank in size due to the substitution by connective tissue and the resorption mainly by macrophages, the presence of newly formed ducts was indicative of the restoration of functional activity of the pancreas.

Discussion

When using electrosurgical methods, a hermetic layer formed on the resection surface, which ensured reliable hemostasis, contributing to a greatly reduced risk of bleeding and promoting the recovery processes in the postoperative period. The area of the thermally damaged tissue was less with the use of electric welding as compared with monopolar welding.

The site of the pronounced thermal damage was of heterogeneous structure and various volume, depending on the electrosurgical method. Visually, it was possible to distinguish three areas of changes: 1) a dense coagulation scab formed on the surface; 2) the parenchyma was densified, it was difficult to visualize the cellular boundaries, the nuclei diminished in

volume and became hyperchromic; 3) pancreatic cells lost contact with each other.

The comparative analysis of independent data (groups II and III), using the non-parametric Kruskal-Wallis H test, revealed *statistically significant differences* in such values as the width of the

coagulation scab, the width of the densified area and the area with lost cellular communication between the two groups ($p = 0.0001$) (Table. 1). For the densified area width there was employed the non-parametric Mann-Whitney U test involving the analysis of two independent samples.

Table 1

THICKNESS OF THE THERMAL INJURIES AFTER THE PANCREATIC RESECTION (μM)

Values	Group II Monopolar welding	Group III Electric welding
Width of coagulation scab	88.76	66.39*
Width of the densified area	328.26	236.11*
Width of the area with lost cellular communication	785.35	553.41**

Note: * - the reliability of the difference between the groups according to the Kruskal-Wallis H test ($p = 0.001$);

** - the reliability of the difference between the groups according to the Mann-Whitney U test.

More pronounced damage to the pancreatic parenchyma during surgery with the use of monopolar welding slowed down the recovery processes as evidenced by the investigations at 3 and 7 days postoperatively, however, at 21 days, the difference between the injuries caused by both electrosurgical methods were somewhat smoothed out.

In the early stages after the use of the conventional surgical technique, there was seen a more pronounced inflammation, there occurred bleeding on the resection surface and hemorrhage in the stroma, the volume of newly formed connective tissue increased significantly. Further, it could lead to postoperative bleeding, increase the duration of reparative processes, and cause the formation of a significant amount of cicatricial tissue.

Conclusions

When using monopolar and electric welding, reliable hemostasis was observed due to the formation of coagulation scab on the resected surface and blood coagulation in the vessels under the resection area. The underlying vessels were markedly dilated, preserving patency. With the use of conventional technique there occurred bleeding on the resection surface and hemorrhage in the stroma.

Electric welding caused more considerable tissue compaction and liquid evaporation in the resection area than monopolar welding. However, the volume of the thermally damaged tissue was less, which significantly reduced the area of necrotic parenchyma.

In the early stages after the use of conventional surgical technique, there was a more pronounced inflammation with the dominance of neutrophil infiltration than after electrosurgical methods.

With the use of conventional surgical technique the volume of newly formed connective tissue increased faster than after electric welding, which further could lead to the formation of a considerable amount of cicatricial tissue.

The cicatrices formed in the resection site at 21 days both after electric and monopole welding were moderately thin and did not cause the deformation of the pancreas.

The use of electric and monopolar welding allowed reducing the time of surgery, lessened the risk of bleeding, promoted more compact connection on the resection surface, and did not affect recovery processes in the investigated periods.

References

1. Meeuwse FC, Guédon ACP, Arkenbout EA, Van der Elst M, Dankelman J, Van den Dobbelsteen JJ. The art of electrosurgery: trainees and experts. *Surg Innov.* 2017 Aug;24(4):373-378. doi: 10.1177/1553350617705207.
2. Hainer BL. Fundamentals of electrosurgery. *J Am Board Fam Pract.* 1991 Nov-Dec;4(6):419-26.
3. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM. Electrosurgery: part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):607.e1-607.e12. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.055.
4. Advincola AP, Wang K. The evolutionary state of electrosurgery: where are we now? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008 Aug;20(4):353-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283073ab7.
5. Morris ML, Tucker RD, Baron TH, Song LM. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: principles to practice. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun;104(6):1563-74. doi: 10.1038/ajg.2009.105.
6. Sukhin IA, Khudetskiy IYu, Kachan SH, Bilylovets OM. Investigation of influence on parenchymatous organs of high-temperature methods of tissue dissection and coagulation in the experiment. *Clin. surgery.* 2013;(1):76-8.
7. Linchevskyy O., Makarov A., Getman V. Lung sealing using the tissue-welding technology in spontaneous pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 May;37(5):1126-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.017.
8. Shapovalova YA. Criteria of efficacy of the soft tissues electric welding for the hemostasis guaranteeing in laparoscopic operations. *Klin Khir.* 2015;(8):17-20. [In Ukrainian]
9. Alkatout I, Schollmeyer T, Hawaldar NA, Sharma N, Mettler L. Principles and safety measures of electrosurgery in laparoscopy. *JLS.* 2012 Jan-

Mar;16(1):130-9.

doi: 10.1055/s-0028-1128179. [In German]

10.4293/108680812X13291597716348.

11. Aird LN, Brown CJ. Systematic review and meta-analysis of electrocautery versus scalpel for surgical skin incisions. *Am J Surg.* 2012 Aug;204(2):216-21. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.032.10. Huschak G, Steen M, Kaisers UX. Principles and risks of electrosurgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009 Jan; 44(1):10-3. doi:**Vorontsova Natalia Alexandrovna,**
*obstetrician-gynecologist**Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology;***Studenov Georgiy Vladimirovich***obstetrician-gynecologist, head of the tribal office;***Sennikova Zhanna Vladimirovna***obstetrician-gynecologist, Candidate of Medical Sciences**Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology;***Uvarova Evgenia Evgenievna***obstetrician-gynecologist;***Stepanov Sergey Yuryevich***Head of the Department of Pathology of Pregnancy, obstetrician-gynecologist;***Vasilevskaya Galina Vladimirovna***head of obstetric department, obstetrician-gynecologist;***Popov Alexander Alexandrovich***obstetrician-gynecologist;***Klychbaev Timur Serikovich***obstetrician-gynecologist;**Regional clinical hospital № 2. Regional perinatal center
Orenburg State Medical University Orenburg Russian Federation*

NEW REGULARITIES OF PREGNANCY GASTRATION ON THE BACKGROUND OF GESTATIONAL DIABETES AND DIABETES, PRECEDENT PREGNANCY.

Воронцова Наталья Александровна,*врач акушер-гинеколог**Ассистент кафедры акушерства и гинекологии;***Студенов Георгий Владимирович***врач акушер-гинеколог, заведующий родовым отделением;***Сенникова Жанна Владимировна***врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук**Ассистент кафедры акушерства и гинекологии;***Уварова Евгения Евгеньевна***врач акушер-гинеколог;***Степанов Сергей Юрьевич***заведующий отделением патологии беременности, врач акушер-гинеколог;***Василевская Галина Владимировна***заведующая акушерским отделением, врач акушер-гинеколог;***Попов Александр Александрович***врач акушер-гинеколог;***Клычбаев Тимур Серикович***врач акушер-гинеколог;**ГАУЗ ООКБ № 2 Областной перинатальный центр**ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»**г. Оренбург Российская Федерация*

НОВЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОТЕКАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДШЕСТВОВАВШЕГО БЕРЕМЕННОСТИ.

Summary: In this article, with the help of the Mann-Whitney U-criterion, new patterns of the onset of gestational diabetes mellitus and new features of the course of diabetes mellitus before pregnancy were revealed. The relationship of diabetes mellitus with the age of the pregnant woman and with the risk of preeclampsia and eclampsia is described.

Аннотация: в данной статье с помощью U-критерия Манна-Уитни были выявлены новые закономерности возникновения гестационного сахарного диабета и новые особенности протекания сахарного диабета, предшествовавшего беременности. Описана взаимосвязь сахарного диабета с возрастом беременной и с риском развития преэклампсии и эклампсии.

В современной клинической практике увеличивается распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД), частота которого в разных странах варьирует от 1% до 14%. ГСД - это серьезная медико-социальная проблема, являющаяся фактором риска развития осложнений беременности для матери и новорожденного. [1, с. 35] У женщин с предшествовавшим сахарным диабетом (ПСД) декомпенсация углеводного обмена в любом триместре беременности является главной причиной большинства акушерских и перинатальных осложнений. [3, с. 60]

Цель работы: выявить новые закономерности протекания у беременных гестационного сахарного диабета и сахарного диабета, который предшествовал беременности.

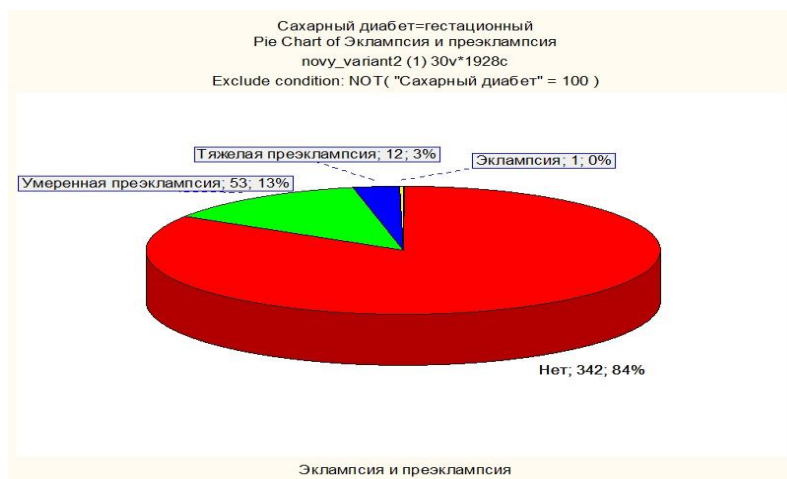
Задачи работы:

Найти новые статистические взаимосвязи между сахарным диабетом и протеканием беременности у женщин.

Сравнить выявленные особенности протекания гестационного сахарного диабета и диабета, который предшествовал беременности

Материалы и методы: Был произведен анализ 1928 историй родов за 2018 год Оренбургского клинического перинатального центра. Собранные данные систематизировались с помощью таблиц в программе Excel и анализировались в программе STSTATISTICA. Был рассчитан U-критерий Манна-Уитни для определения зависимости (между сахарным диабетом гестационным и предшествовавшего беременности) и другими изучаемыми параметрами.

Результаты: В дальнейшем, с помощью критерия Манна-Уитни было установлено, что между пациентками с гестационным сахарным диабетом и пациентками с сахарным диабетом, который предшествовал беременности, существуют достоверные различия ($P < 0,05$) по параметрам: возраст, койко-дни, наличие преэклампсии и эклампсии.



У беременных пациенток с гестационным сахарным диабетом (408 случаев из 1928) умеренная преэклампсия возникла в 13% случаев,

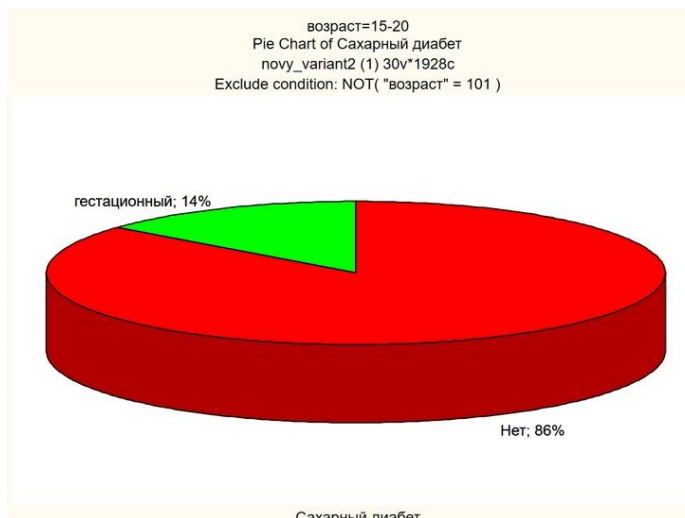
а тяжелая в 3% случаев. Был зарегистрирован только 1 случай эклампсии.



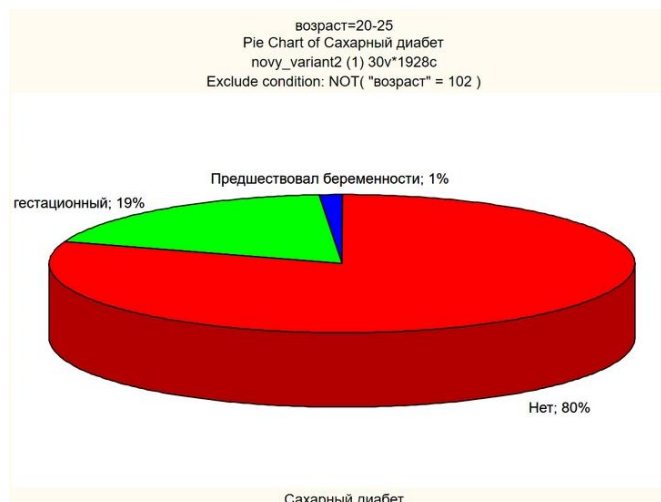
У пациенток без сахарного диабета (1473 8% случаев, а тяжелая в 2% случаев. Случаев случая из 1928) умеренная эклампсия возникала в эклампсии зарегистрировано не было.



У пациенток с сахарным диабетом, который предшествовал беременности (47 пациенток из 1928), умеренная преэклампсия возникала в 30% случаев, а тяжелая преэклампсия в 6% случаев.

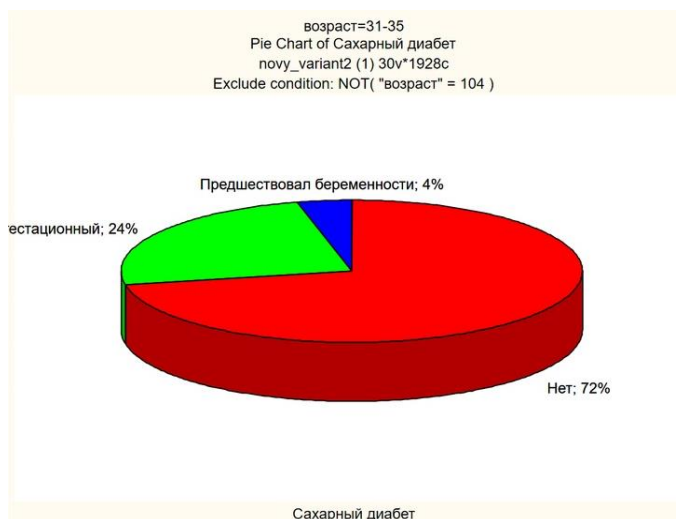
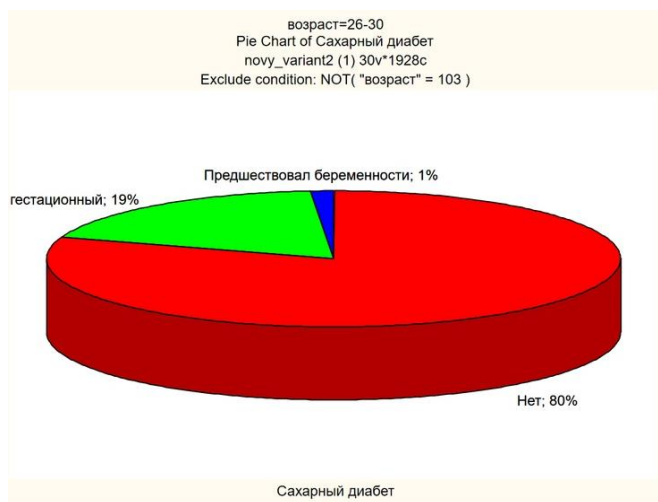


В изучаемой возрастной группе 15-20 лет не беременных выявлялся гестационный сахарный диабет. У 14% случаев сахарного диабета, диабет. предшествовавшего беременности. У 14%

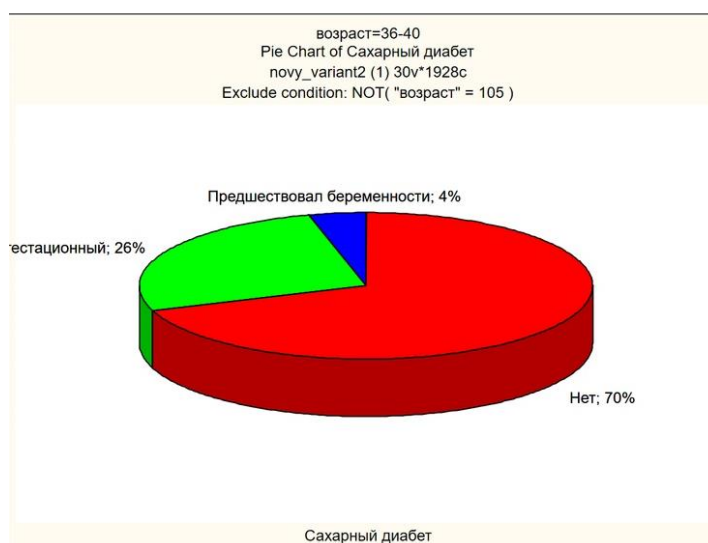


В возрастной группе 20-25 лет предшествующий сахарный диабет выявлялся в 1% случаев, а гестационный в 19% случаев.

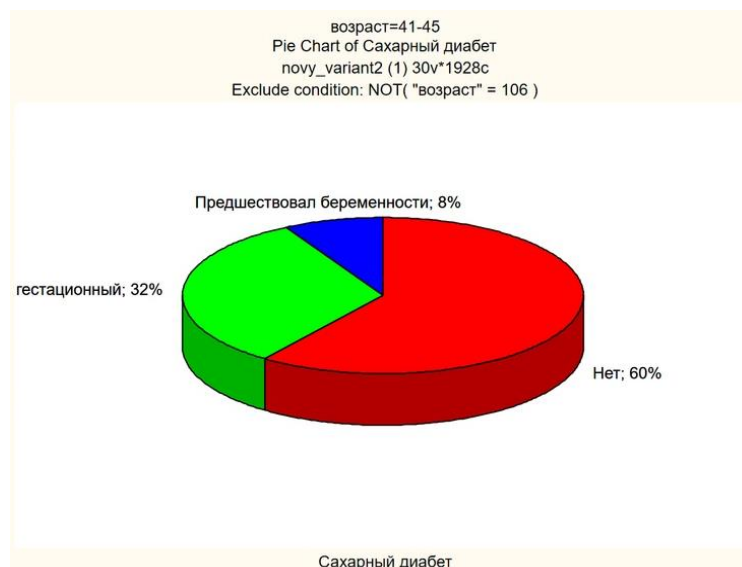
В возрастной группе 26-30 лет предшествующий сахарный диабет выявлялся в 1% случаев, а гестационный в 19% случаев



В возрастной группе 31-35 лет предшествующий сахарный диабет выявлялся в 4% случаев, а гестационный в 24% случаев.



В возрастной группе 26-40 лет предшествующий сахарный диабет выявлялся в 4% случаев, а гестационный в 26% случаев.



В возрастной группе 41-45 лет предшествующий сахарный диабет выявлялся в 8% случаев, а гестационный в 32% случаев.

На представленных графиках видно, что частота возникновения гестационного сахарного диабета увеличивается с возрастом. Кроме того, с возрастом увеличивается и наличие сахарного диабета, который предшествовал беременности. Данная закономерность прослеживается во всех возрастных группах.

Выводы:

Существуют достоверные различия между пациентками с гестационным сахарным диабетом и пациентками с сахарным диабетом, который предшествовал беременности по параметрам: возраст, койко-дни, наличие преэклампсии и эклампсии.

С возрастом увеличивается риск возникновения гестационного сахарного диабета, а также возрастает количество беременных женщин, страдающих диабетом.

У беременных с диабетом часто возникает преэклампсия. Притом, если диабет предшествовал беременности, риск возникновения преэклампсии выше.

Список литературы:

1. Болотская Любовь Леонидовна, Ефремова Наталья Владимировна, Сунцов Юрий Иванович Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного диабета 1 типа в препубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения // Сахарный диабет. 2009. №4.
2. Дедов Иван Иванович, Краснополский Владислав Иванович, Сухих Геннадий Тихонович Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. №4.
3. Иван Иванович Дедов, Марина

Владимировна Шестакова, Александр Юрьевич Майоров, Ольга Константиновна Викулова, Гагик Радикович Галстян, Тамара Леонидовна Кураева, Валентина Александровна Петеркова, Ольга Михайловна Смирнова, Елена Георгиевна Старостика, Елена Викторовна Суркова, Ольга Юрьевна Сухарева, Алла Юрьевна Токмакова, Минара Шамхаловна Шамхалова, Ивона Рената Ярек-Мартынова, Диана Джемаловна Бешлиева, Ольга Николаевна Бондаренко, Наталья Никитична Ловеводз, Ольга Рафаэльевна Григорян, Роза Михайловна Есаян, Людмила Ибрагимовна Ибрагимовна, Виктор Юрьевич Калашников, Дмитрий Валентинович Липатов, Екатерина Алексеевна Шестакова Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. №1S.

4. Потин В. В., Боровик Н. В., Тиселько А. В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2006. №1.

5. Демидова Ирина Юрьевна, Арбатская Наталья Юрьевна, Мельникова Елена Петровна Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности // Сахарный диабет. 2009. №4.

6. Рахимджанова М. Т., Исмаилов С. И., Ташманова А. Б., Халитова З. И. Изучение особенностей течения беременности у женщин с дебютом сахарного диабета 1-го типа в препубертатный период // МЭЖ. 2013. №4 (52).

7. Бондарь Ирина Аркадьевна, Малышева Анна Сергеевна Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №2.

8. Е.В. Шапошникова, А.А. Ведмедь Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. №7.

Kishchuk V.V.

*MD, Dr Sci, Professor of Otorhinolaryngology,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Grytsun Y.P.

*Post-graduate Student of Otorhinolaryngology,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Bondarchuk A.D.

*PhD, Clinical Associate Professor of Otorhinolaryngology,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Kostiuchenko A.V.

*PhD, Clinical Associate Professor of Neurology,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Marchuk I.A.

*PhD, Associate Professor of Philosophy and Social Sciences,
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

INVESTIGATION OF ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND INTERLEUKIN 1 β IN DEVELOPMENT AND COURSE OF SCLEROMA

Кіщук В.В.

*доктор медичних наук, професор кафедри отоларингології Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

Грицун Я.П.

*асистент кафедри отоларингології Вінницького національного медичного університету імені М. І.
Пирогова, Вінниця, Україна*

Бондарчук О.Д.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри отоларингології Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

Костюченко А.В.

*кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

Марчук І.А.

*кандидат педагогічних наук, доцент кафедри філософії та соціальних наук Вінницького
національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 1 β В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ СКЛЕРОМИ

Summary: Introduction. Scleroma is a rare, chronic, infectious granulomatous disease of the upper respiratory tract caused by *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*. The pathogenesis of scleroma remains poorly investigated, oxidative stress and impairment of immune system are considered as optional chains of pathogenesis of development and progression of the disease.

Purpose of the study is to evaluate the role of oxidative stress and level of proinflammatory interleukin 1 β in blood serum and oropharyngeal secretion in development and progression of scleroma.

Materials and methods. A prospective study was conducted on 92 (33 men, 59 women; 53,5 \pm 14,57 years old) patients with scleroma, among them: 31 patients with predominantly infiltrative form of the disease, 30 – with mainly atrophic form, 31 –with prevalently scarry form. The progress of the oxidation was evaluated by determining the content of diene conjugates, malonic dialdehyde, *protein carbonyl groups*, the state of antioxidant protection judged by the activity of catalase and superoxide dismutases. IL-1 β level in was measured by EIA.

Results and conclusions. Scleromatous impairment of upper airways is accompanied by oxidative imbalance, and mainly infiltrative form of scleroma is followed by most prominent increase of strength of free-radical reactions of oxidation of lipids and proteins in comparison with other forms of scleroma that is associated with significant activity of inflammatory process, increase of concentration of interleukin 1 β in blood and oropharyngeal secretion. In atrophic and scarry forms more substantial decrease of activity of antioxidant chain and less pronounced changes of activity of peroxidation of lipids and proteins that is associated with suppression of inflammatory reaction and changes of proliferative potential of cells in comparison with infiltrative form occur. Immune inflammation and intensification of processes of free-radical oxidation are one of important chains of pathogenesis of scleroma.

Анотація: Показано, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується оксидативним дисбалансом, що проявляється активацією процесів вільно-радикального окиснення ліпідів та протеїнів в умовах неспроможності або неповної спроможності механізмів антиоксидантного захисту. Переважно інфільтративна форма склероми супроводжується найбільш істотним зростанням інтенсивності вільно-радикальних реакцій окиснення ліпідів та протеїнів, порівняно з іншими формами

склероми, що асоціюється з вираженою активністю запального процесу, збільшенням концентрації інтерлейкіну 1β в крові та ротоглотковому секреті. Натомість за атрофічної та рубцевої форм виникає більш істотне зменшення активності антиоксидантної ланки (каталази та супероксиддисмутази) та менш виражені зміни активності пероксидації ліпідів і протеїнів, що асоціюється з ослабленням запальної реакції та змінами проліферативного потенціалу клітин, порівняно з інфільтративною формою.

Key words: scleroma, oxidative stress, humoral immunity, interleukin 1β (IL- 1β).

Ключові слова: склерома, оксидантний стрес, гуморальний імунітет, інтерлейкін 1β (IL- 1β).

Склерома – рідке, повільно прогресуюче, специфічне (гранулематозне) запальне захворювання дихальних шляхів, спричинене *Klebsiella rhinoscleromatis* (бактерія Фріша-Волковича), що характеризується вираженими проліферативними змінами в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, інколи з поширенням на трахеобронхіальний тракт та неспецифічним ураженням внутрішніх органів і систем організму людини [2, 8, 11, 12]. Дані про епідеміологію склероми є поодинокими та суперечливими. Відомо, що на земній кулі нараховується більше 13 000 хворих на склерому, ендемічні вогнища і спорадичні захворювання якої зареєстровані в 168 країнах світу [5].

Питання про патогенез склероми залишається відкритим. На теперішній час це захворювання розглядається як локальний запальний процес верхніх дихальних шляхів із зміненими функціями клітин імунної системи. Ця концепція ґрунтується на останніх дослідженнях, котрі показали, що особливе значення при склеромі має клітинний імунітет, коли реакції фагоцитозу виявляються неспроможними знищити збудників (незавершений фагоцитоз), внаслідок чого виникає персистенція *K. rhinoscleromatis*, формуються скупчення лімфоїдних клітин і макрофагів (гранульома). Так, декілька досліджень показали, що склерома може бути результатом аномальної функції макрофагів [4]. M. Fusconi et al. (2018) висувають гіпотезу, що склерома є своєрідним імунodefіцитом, при якому має місце якісна редукція інтервенції лімфоцитів, котрі є гіпореактивними до *K. rhinoscleromatis* [7].

Останнім часом існує консенсус у відношенні ролі оксидативного стресу в перебігу хронічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів. Можна припустити, що негативний вплив активних кисневих інтермедіатів на склеромне ураження дихальних шляхів реалізується через ті ж механізми, що й за умов інших патологічних станів [9, 10, 15]. Показано, що активні форми кисню індукують перекисне окиснення ліпідів, протеїнів, ДНК, що супроводжується порушенням фосfolіпідного бішару клітинних мембран, розладами репаративного та проліферативного потенціалу клітин, активацією апоптозу. Поряд з цим відмічається дисрегуляція редокс-залежних процесів, виникає цитокіновий дисбаланс, ініціюється розвиток запальних та аутоімунних реакцій, змінюється продукція вазоактивних медіаторів [6, 10]. Однак, у дослідників немає єдиної думки щодо патогенетичної значущості прозапального інтерлейкіну-1 (IL-1) в крові та ротоглотковому секреті. Останній синтезується багатьма клітинами організму, в першу чергу

активованими макрофагами, стимульованими В-клітинами та фібробластами, а його гіперпродукція багато в чому визначає «перехрест» між аутоімунітетом та аутозапаленням, що є характерним для багатьох імунозапальних захворювань.

Метою даної роботи було оцінити роль оксидативного стресу та рівня прозапального інтерлейкіну 1β в сироватці крові й ротоглотковому секреті в розвитку та прогресуванні склероми.

Матеріали та методи. Представлений матеріал отриманий при обстеженні 92 (33 чоловіка, 59 жінок) хворих у віці від 23 до 79 років (в середньому – $53,5 \pm 14,57$ років), з яких у 31 хворого була склерома з переважно інфільтративною формою, у 30 – склерома з переважно атрофічною формою, у 31 – склерома з переважно рубцевою формою. Групу порівняння склали 20 практично здорових пацієнтів.

Стан ферментної антиоксидантної системи визначали за активністю супероксиддисмутази та каталази. Активність супероксиддисмутази визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцитину, активність каталази – за швидкістю деградації гідроген пероксиду в реакції з амоній молібдатом.

Активність вільно-радикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації відповідно дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові, а активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів в сироватці крові. Вміст дієнових кон'югатів оцінювали за світлопоглинанням ліпідного екстракту крові в ультрафіолетовій області спектра, рівень малонового діальдегіду – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за набором ТБК-Агат (Биоконт, РФ), карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином.

Визначення концентрації інтерлейкіну 1β здійснювали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних комерційних наборів реактивів ТОВ Цитокін (РФ) згідно з інструкціями фірми-виробника.

Отримані в процесі дослідження дані аналізувалися за допомогою статистичних методів, з використанням пакету програм «SPSS 23». Всі отримані кількісні дані оброблені методами варіаційної статистики з визначенням середнього значення, середнього квадратичного відхилення (σ), помилки середнього. Для порівняння параметричних даних застосовували метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Стьюдента для 2-х незалежних вибірок. Для

порівняння непараметричних даних застосовували метод Манна-Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей.

Результати та обговорення. Аналіз даних таблиці 1 вказує на те, що у пацієнтів із склеромою по мірі розвитку захворювання спостерігається статистично значуща активація генерації вільних радикалів і активних форм кисню. Зокрема, специфічне ураження дихальних шляхів супроводжується різним ступенем наростання вмісту первинних продуктів пероксидації ліпідів, що залежить від форми склероми. Так, у пацієнтів із інфільтративною формою склероми концентраційний показник рівня дієнових кон'югатів виявився в 3 рази вище при співставленні з показником здорових осіб ($p < 0,001$). Атрофічна та рубцева форми склероми

викликають менш істотне збільшення рівня первинних продуктів ліпопероксидації. За атрофічної форми склероми рівень дієнових кон'югатів перевищує в 2,17 разів ($p < 0,001$) показники контролю, а при рубцевій формі склероми супроводжується збільшенням вмісту цього метаболіту в 2,3 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами. При цьому універсальний маркер перекисного окислення ліпідів – малоновий діальдегід – також виявився достовірно підвищеним у пацієнтів із інфільтративною формою захворювання в 3,2 рази при порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,001$). За атрофічної та рубцевої форм склероми їх рівень перевищує показники контролю відповідно в 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таблиця 1

СТАТИСТИЧНІ ДАНІ РОЗПОДІЛУ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ, ІНТЕРЛЕЙКІНУ 1 β В КРОВІ ТА РОТОГЛОТКОВОМУ СЕКРЕТІ ПАЦІЄНТІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТА ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ СКЛЕРОМИ

Показник	Здорові особи (n=92)	Пацієнти зі склеромою (n=92)		
		інфільтра-тивна форма (n=31)	атрофічна форма (n=30)	рубцева форма (n=31)
Дієнові кон'югати, од.опт.щ. / мл	769,1 \pm 24,2	314,8 \pm 22,55*	547,0 \pm 21,9*#	536,2 \pm 26,2*#
Малоновий діальдегід, мкмоль / л	1,74 \pm 0,28	5,15 \pm 0,34*	3,78 \pm 0,64*#	4,01 \pm 0,45*#
Карбонільні груп протеїнів, од.опт.щ. / мг протеїну	3,29 \pm 0,89	10,64 \pm 0,66*	8,13 \pm 0,63*#	8,4 \pm 0,76*#
Каталаза, мккат / л	39,6 \pm 10,3	39,61 \pm 4,22*	28,45 \pm 4,1*#	30,2 \pm 4,1*#
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	39,8 \pm 5,11	41,55 \pm 4,5*	26,57 \pm 4,3*#	28,6 \pm 4,31*#
Інтерлейкін 1 β в сироватці крові, пг/мл	16,5 \pm 5,89	119,4 \pm 18,99*	80,18 \pm 32,04*#	74,5 \pm 15,69*#
Інтерлейкін 1 β в ротоглотковому слизу, пг/мл	20,5 \pm 6,44	49,5 \pm 19,6*	12,1 \pm 3,98*#	10,75 \pm 8,35*#

Примітки:

* – статистично достовірна відмінність ($p < 0,001$) відносно показників здорових осіб;

– статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з таблиці 1, за умов склеромного ураження дихальних шляхів реєструється також зростання активності окисної модифікації протеїнів, найбільш виражене при інфільтративній формі та менш істотне при атрофічній та рубцевій формах. Так, за інфільтративної форми склероми вміст карбонільних груп протеїнів перевищує контрольний показник в 1,9 рази ($p < 0,001$). У пацієнтів на атрофічну та рубцеву форми склероми вміст цього метаболіту перевищує контроль на 32,5-38,3%.

Звертає увагу, що процеси інтенсифікації генерації активних форм кисню супроводжувалися паралельним зниженням активності антиоксидантної системи при склеромі, поглиблюючи про-антиоксидантний дисбаланс. За умов переважно інфільтративної форми склероми активність каталази вірогідно не змінюється, тоді як значення параметрів антиоксидантного захисту

у хворих із атрофічною та рубцевою формами склероми були достовірно нижчими відповідно на 28,1% та 23,7% при для активності каталази, на 33,3% та 28,2% для супероксиддисмутази в порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Статистично достовірної різниці між активністю каталази та супероксиддисмутази за атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявлено (див. табл. 1).

Отримані дані свідчать про виражене порушення оксидативної рівноваги, котре характеризується збільшенням активності генерації вільних радикалів по мірі збільшення тривалості захворювання та його форми при одночасній неспроможності фізіологічних антиоксидантних систем. При цьому зростає рівень прозапального ІЛ-1 β в сироватці крові в 7,2 рази у разі інфільтративної форми склероми, в 4,9 та 4,5 разів

при атрофічній та рубцевій формах захворювання в порівнянні з даними здорових осіб. Дослідження концентрації ІЛ-1 β в ротоглотковому секреті показало, що його середній рівень у хворих із інфільтративною формою склероми був вищим в 2,4 рази, ніж у здорових осіб, тоді як за атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів рівні ІЛ-1 β в ротоглотковому секреті є в 1,9 та 1,7 рази меншими як у порівнянні з даними здорових осіб, так і за інфільтративній формі захворювання ($p < 0,001$ для всіх порівнянь) (див. табл. 1).

Обговорення. Неясний патогенез склероми ускладнює підбір оптимального терапевтичного лікування. Активно обговорюється негативний вплив активних кисневих інтермедіатів на ураження дихальних шляхів, що ймовірно реалізується через ті ж механізми, що й за умов інших патологічних станів [1, 3]. Надмірне накопичення в тканинах активних реакційноздатних форм кисню є одним із важливих біохімічних механізмів пошкодження клітин за умов патології дихальних шляхів [15]. Цитотоксична дія кисневих радикалів опосередковується через активацію перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та ДНК, порушення редокс-залежних процесів, індукцію апоптозу, запалення та ін. [13, 14]. Досі роль окислативного стресу в патогенезі хронічного специфічного запалення верхніх дихальних шляхів у хворих на різні форми склероми не вивчалася. В наших дослідженнях ми виявили, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується дисбалансом в системі про- та антиоксидантів, котре супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів і викликає порушення редокс-статусу протеїнів. За умов різних форм склероми відмічаються деякі специфічні особливості змін в про- та антиоксидантному гомеостазі. Так, інфільтративна форма склероми супроводжується найбільш виразним зростанням інтенсивності вільнорадикальних реакцій окиснення ліпідів та протеїнів. Ці зміни в про- та антиоксидантному гомеостазі ймовірно асоціюється з вираженою активністю запального процесу та цитокіновим дисбалансом, порівняно з іншими формами склероми. Ми встановили, що рівень прозапального ІЛ-1 β в сироватці крові був вищим в 7,2 рази в порівнянні зі здоровими особами та в 1,5 рази в порівнянні з пацієнтами, які мали атрофічну або рубцеву форми захворювання. Натомість за атрофічної та рубцевої форм виникає більш істотне зменшення активності антиоксидантної ланки (каталаза та супероксиддисмутази) та менш виразні зміни активності пероксидації ліпідів і протеїнів, що асоціюється з ослабленням запальної реакції та змінами проліферативного потенціалу клітин, порівняно з інфільтративною формою. Ці зміни асоціюються із зниженням концентрації ІЛ-1 β в ротоглотковому секреті в 1,9 та 1,7 рази у порівнянні як із даними здорових осіб, так пацієнтів із інфільтративною формою захворювання ($p < 0,001$

для всіх порівнянь). Останнє дозволяє припустити імунопатогенетичну роль пригнічення локального імунітету ротоглотки в розвитку та підтриманні хронічного запалення при склеромі. Виявлене зниження активності антиоксидантної системи з одночасним підвищенням концентрації первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації, окислювальної модифікації білків та ІЛ-1 β свідчить про взаємозв'язок імунної системи, окислативного стресу та перебігу специфічного ураження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із склеромою. Отримані нами дані підкреслюють важливість включення до стандартної схеми терапії антиоксидантного препарату, оскільки при його застосуванні очікується стримання змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що ймовірно є прогностично сприятливим для подальшого перебігу захворювання.

Висновки.

Склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується окислативним дисбалансом, що проявляється активацією процесів вільно-радикального окиснення ліпідів та протеїнів в умовах неспроможності або неповної спроможності механізмів антиоксидантного захисту.

Переважно інфільтративна форма склероми супроводжується найбільш істотним зростанням інтенсивності вільно-радикальних реакцій окиснення ліпідів та протеїнів, порівняно з іншими формами склероми, що асоціюється з вираженою активністю запального процесу, збільшенням концентрації інтерлейкіну 1 β в крові та ротоглотковому секреті. Натомість за атрофічної та рубцевої форм виникає більш істотне зменшення активності антиоксидантної ланки (каталаза та супероксиддисмутази) та менш виражені зміни активності пероксидації ліпідів і протеїнів, що асоціюється з ослабленням запальної реакції та змінами проліферативного потенціалу клітин, порівняно з інфільтративною формою.

Імунне запалення та інтенсифікація процесів вільно-радикального окиснення являються однією з важливих ланок патогенезу склероми, на що вказує достовірно підвищення продуктів перекисного окиснення ліпідів і білків в крові при паралельному зниженні антиоксидантного потенціалу сироватки крові та локального імунітету ротоглотки в залежності від основних клінічних особливостей перебігу склероми.

Список літератури

1. Дем'янов АВ, Котов АЮ, Сімбірцев АГ. Діагностична цінність досліджень рівня цитокінів в клінічній практиці. Цитокіни і запалення. 2003; 3: 20-8.
2. Дмитренко ІВ, Кіщук ВВ. Досвід надання невідкладної допомоги хворим на склерому при гострому порушенні дихання. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2006; 3-с: 128-9.
3. Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Тимченко СВ, Заболотна ДД. Дослідження ротоглоткового секрету у хворого на хронічні запальні та алергічні

захворювання верхніх дихальних шляхів (Методичні рекомендації). Київ, 2008. 27 с.

4. Canalis RF, Zamboni L. An interpretation of the structural changes responsible for the chronicity of rhinoscleroma. *Laryngoscope*. 2001;111:1020-6.

5. de Pontual L, Ovetchkine P, Rodriguez D, Grant A, Puel A, Bustamante J, et al. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1396-402.

6. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett*. 2012; 327(1-2):26-47.

7. Fusconi M, Greco A, Cattaneo CG, Ciofalo A, Ralli M, de Vincentiis M. Social geography of Rhinoscleroma and qualitatively and quantitatively abnormal cell-mediated immunity. *Infect Genet Evol*. 2018;62:17-9.

8. Gaafar HA, Bassiouny M, El Mofty M, Badour NM, Nour YA. Experimental intravenous inoculation of *Klebsiella rhinoscleromatis* bacilli in albino rats: a histopathological and bacteriological study. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2): 279-85.

9. Jesenak M., Zelieskova M., Babusikova E.

Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children- Causes or Consequences? *Front Pediatr*. 2015;5:162.

10. Jiang L, Diaz PT, Best TM, Stimpfl JN, He F, Zuo L. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(2):137-42.

11. Malkud S, Mahajan P. Rhinoscleroma: An Unusual Presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(3):191-3.

12. Mukara BK, Munyarugamba P, Dazert S, Lohler J. Rhinoscleroma: a case series report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(7): 1851-6.

13. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol.Cell*. 2012;48(2):158-67.

14. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis M. Reactive oxygen species (ROS)--induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011;711(1-2):167-73.

15. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res*. 2016;17(1):150.

УДК 618.5: 615.832

Лазуренко В.В.

доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна

Звягіна Н. Ю.

аспірант кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна

Лященко О. А.

кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна

Овчаренко О. Б.

кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДИСКООРДИНОВАНОЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Lazurenko Victoriya

PhD, MD, professor, head of department of obstetrics and Gynecology №2,
Kharkiv national medical university

Zvyagina Nataly

graduate student of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine

Lyashchenko Olga

PhD, assistant of professor of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine

Ovcharenko Olga

PhD, assistant of professor of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine

SOME ASPECTS OF THE TREATMENT OF DISCOORDINATED LABOR

Анотація: У роботі представлені результати дослідження вмісту катехоламінів (адреналіну та норадреналіну) у 60 жінок з дискоординованою пологовою діяльністю в залежності від методу лікування. За результатами дослідження встановлено, що застосування запропонованої схеми корекції дискоординації пологової діяльності з використанням фосфотидилхоліну показало більш високу

ефективність у порівнянні з традиційною схемою (зменшення оперативних втручань на 64,5% та покращення стану плоду за шкалою Апгар на 22,8%).

Abstract: The article presents the results of the study of the content of catecholamines (adrenaline and norepinephrine) in 60 women with discoordinated labor, depending on the treatment method. The study showed that the application of the proposed scheme for the correction of discoordinated labor with the use of phosphatidylcholine was more efficient compared to the traditional scheme (reduction of surgical interventions by 64.5% and improvement of the fetal condition on the Apgar scale by 22.8%).

Ключові слова: дискоординація пологової діяльності, адреналін, норадреналін, фосфатидилхолін
Key words: discoordinated labor, adrenaline, norepinephrine, phosphatidylcholine.

Вступ. Аномалії скорочувальної діяльності матки все ще залишаються актуальною і не до кінця вирішеною проблемою сучасного акушерства. В останнє десятиріччя збільшився інтерес до дискоординованої пологової діяльності. Пологи у жінок з цією патологією ускладнюються родовим травматизмом, кровотечами у послідовому та ранньому післяпологовому періодах, дистресом плоду, перинатальною патологією. Частота порушень матково-плацентарного кровообігу при дискоординації пологової діяльності становить 35-40%; частота оперативного розродження – від спостерігається майже у кожній третій роділлі [6].

У науковій літературі останніх років з'являється все більше робіт вітчизняних і зарубіжних авторів, що відзначають значну роль адренергічної нервової системи у регуляції скорочувальної діяльності матки. Інтерес до цієї проблеми пояснюється тим, що дослідникам вдалося розшифрувати механізми синтезу, накопичення та інактивації медіатора адренергічної нервової системи норадреналіну за участю пресинаптичних адренорецепторів. Як відомо, основними адренергічними медіаторами катехоламінів є адреналін і норадреналін, які можуть стимулювати скорочення матки або, навпаки, викликати пригнічення пологової діяльності [1].

Для корекції порушень дискоординованої пологової діяльності запропоновано безліч медикаментозних і немедикаментозних методів терапії, проте частота аномалій пологової діяльності має тенденцію до зниження.

Біль — основна скарга жінок з дискоординованою пологовою діяльністю викликає ряд реакцій однаково шкідливих як для породіллі так і для плоду. У відповідь на біль в організмі виникають різні біохімічні порушення. Відбувається стресорна секреція адренкортикотропного гормону, антидіуретичного гормону, інших біологічно активних речовин, що обумовило нові концептуальні погляди на ініціацію і механізми розвитку скоротливої діяльності матки [2, 5, 7]. У результаті посилення автономної регуляції зростає рівень плазмових катехоламінів, в основному норадреналіну, що може чинити шкідливий вплив як на перебіг пологів, так і на плід [1].

Знеболювання пологів як метод лікування ДПД викликає чимало суперечок серед дослідників. Увагу спеціалістів привертають немедикаментозні методи знеболювання пологів, зокрема транскраніальної електростимуляції [7], застосування голкорексотерапії, яка знеболює та регулює родову діяльність. Доведено, що

акупунктура скорочує тривалість активної фази пологів, значно знижує біль при пологах, а також потребу в додатковому знеболенні, знижує застосування епідуральної анестезії. Однак автори підкреслюють можливість застосування голковколвання і точкового масажу тільки для жінок з низьким ризиком вагітності та пологів [4].

У літературі ми зустріли нечисленні дослідження, присвячені гіпнозу. Так само є поодинокі роботи, що описують прийоми розслаблення, масажу і йоги під час пологів. Як свідчать дослідження, точковий масаж є ефективним і безпечним способом, що здатний зменшити болочість переймів. Становить інтерес робота, присвячена застосуванню методу ароматерапії для полегшення болю при пологах [4, 7].

Проте дані методи лікування не є досить ефективними, так як не усувають патогенетичні зміни, що викликали гіпертонус і некоординовані скорочення матки. Тим більше, що основна маса з них не отримали достатньої доказової бази [2, 3].

Існує більше доказів на підтримку ефективності фармакологічних методів знеболювання пологів, але вони мають велику кількість побічних ефектів. При відсутності лікування у зв'язку з наявністю патологічного преліментарного періоду допологові дискоординовані скорочення матки перейдуть у аномалію пологової діяльності. У пологах може відбутися перехід сегментарної дистостії у тотальну. Тому постає питання про вибір коригувальної терапії диско ДПД, для чого пропонується використовувати препарати групи β-адреноміметиків [3]. Використання β-адреноміметиків для медикаментозної корекції будь-якої форми гіпертонічної дисфункції матки є однією з найбільш ефективних методик усунення базального гіпертонусу матки. Препарати цієї групи знижують тонус і скоротливу активність міометрія, зменшують частоту та інтенсивність скорочень матки, нормалізують надмірно сильні або нерегулярні перейми [1, 3].

Більшість немедикаментозних методів лікування болю є безпечними для матері і дитини, однак, їх ефективність залишається не доведеною через малу кількість рандомізованих досліджень. Більш ефективними є фармакологічні методи знеболювання, проте вони мають суттєвий недолік – велику кількість побічних ефектів. У теперішній час вважається, що епідуральна анестезія є найбільш ефективним методом, що забезпечує знеболюючий ефект [2, 5, 7].

Незважаючи на загальне визнання і широке застосування регіонарної анестезії у комплексі

лікувальних заходів, що надаються у пологах, питання про її вплив на скорочувальну діяльність матки і функціональний стан плода до цього часу залишається дискусійним порівнюються різні варіанти епідуральної анестезії при корекції аномалій пологової діяльності, приводяться схеми лікування аномалій. Тому залишається актуальною проблема удосконалення методів прогнозування та корекції дискоординованої пологової діяльності з метою оптимізації акушерської тактики та зниження перинатальних ускладнень [2, 7].

Мета дослідження – пошук нових удосконалених методів діагностики та лікування дискоординованої пологової діяльності для зниження перинатальних ускладнень.

Матеріал і методи дослідження: обстежено 60 жінок з ДПД, які були розподілені на дві клінічні групи. I групу склали 30 роділляй, яким корекція пологової діяльності проводилась шляхом регіональної анестезії. II група – 30 роділляй, яким корекція дискоординації пологової діяльності проводилась за допомогою регіональної анестезії у поєднанні з лікарським засобом, діючою основою якого є фосфатидилхолін (виробник – ЗАО Біолек, Україна). Контрольну групу склали 30 роділляй з фізіологічним плином пологів.

Проведено аналіз динаміки рівню адреналіну та норадреналіну у сироватці крові у першому періоді пологів до і на тлі корекції ДПД. Визначення адреналіну та норадреналіну проводилось методом ІФА (тест-набори фірми ІВЛ, Німеччина).

Результати досліджень та їх обговорення За результатами дослідження виявлено, що у жінок I клінічної групи, де корекція скорочувальної діяльності проводилась за допомогою регіональної анестезії відбулось зниження рівню адреналіну на 27,3% (в середньому рівень адреналіну до корекції складав $3,52 \pm 0,18$ нм/л, а після склав – $2,77 \pm 0,12$ нм/л) та підвищення рівню норадреналіну на 31,7% (в середньому рівень норадреналіну до корекції складав $17,79 \pm 1,6$ нм/л, а після склав – $26,03 \pm 1,1$ нм/л). В той же час, у жінок II клінічної групи вміст адреналіну зменшився на 38,7% (в середньому рівень адреналіну до корекції складав $2,93 \pm 0,15$ нм/л, а після склав – $2,12 \pm 0,09$ нм/л) і також відбулось підвищення рівню норадреналіну на 41,8% (в середньому рівень норадреналіну до корекції складав $17,34 \pm 1,3$ нм/л, а після склав – $29,75 \pm 2,1$ нм/л) ($p < 0,05$).

Нормалізація скорочувальної діяльності зафіксована у 35,7% роділляй I клінічної групи та у 70,1% роділляй II клінічної групи, що привело до зниження оперативного розродження на 29,3% та 64,5% відповідно. Кількість дітей, які при народженні мали оцінку за шкалою Апгар нижче 5 балів в II клінічній групі була меншою на 22,8% у порівнянні з I групою ($p < 0,05$).

Питання регулювання β -адренореактивності міометрія вагітних жінок досі залишається відкритим. Саме завдяки цьому процесу відбувається пригнічення спонтанної і викликанної скорочувальної активності міоцитів при вагітності, а передпологове зниження ступеня впливу є

необхідним етапом у розвитку пологової діяльності. Вважається, що β -адренореактивність матки при вагітності зростає, а перед пологами знижується, що сприяє нормальному перебігу вагітності і родового акту. Порушення функціонування цього механізму може стати причиною аномалій пологової діяльності, що підтверджується клінічними дослідженнями.

Фізіологічна відповідь катехоламінів здійснюється за допомогою їх дії на адренорецептори. Вивчивючи скоротливу активність міометрія і вміст катехоламінів у крові під час пологів, можна зробити висновок, що адреналін гальмує спонтанну пологову діяльність, в той час як норадреналін викликає скорочення вагітної матки. Таким чином, зменшення кількості адреналіну і збільшення вмісту норадреналіну в матці є одним з механізмів, що індукують початок пологів.

Висновки.

1. Визначення вмісту адреналіну та норадреналіну в сироватці крові може бути предиктором дискоординованої пологової діяльності.

2. Використання лікарського засобу, діючою речовиною якого є фосфатидилхолін, дозволяє покращити адренергічний стан організму роділляй, нормалізувати пологову діяльність, зменшити больові відчуття, що призводить до зменшення оперативного розродження та кількості перинатальних ускладнень.

Список літератури

1. Дмитриева С.Л. Роль адренергического механизма в регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах: (обзор литературы) / С.Л. Дмитриева, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин // Вятский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 50–53.
2. Мехедко В.В. Регіонарне знеболення пологів / В.В. Мехедко // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 3. – С. 26-31.
3. Назаренко Л.Г. Актуальні уявлення щодо прогнозування, діагностики, корекції аномалій пологової діяльності / Л.Г. Назаренко // Здоровье женщины. – 2013. – № 4. – С. 12–18.
4. Acupuncture and acupressure for pain management in labour and birth: a critical narrative review of current systematic evidence / K.M. Levett, C.A. Smith, H.G. Dahlen, A. Bensoussan // Complement Ther Med. – 2014. – Vol. 22 (3). – P. 523–40.
5. Anwar S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes / S. Anwar, M.W. Anwar, S. Ahmad // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2015. – Vol. 627 (1). – P. 146-50.
6. Kashanian M. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery / M. Kashanian, F. Javadi // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 109. – P. 198–200.
7. Kutlesić M. Epidural analgesia in labor: specific characteristics, dilemmas and controversies / M. Kutlesić, R. Kutlesić // Med Pregl. – 2012. – Vol. 65 (9–10). – P. 441–7.

Лазуренко Вікторія Валентинівна
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна
Мєліхова Тєтяна Володимирівна
асистент кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна
Плїтєнь Оксана Миколєївна
кандидат медичних наук,
доцент кафедри патологічної анатомії,
Харківський національний медичний університет, Україна

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ АДЕНОМІОЗУ

Lazurenko Victoriya V.
*PhD, MD, professor, head of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*
Mielikhova Tetyana V.
*assistant of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*
Pliten Oksana M.
*candidate of medical sciences,
associate professor of the Pathological anatomy department,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

USE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSTICS OF ADENOMYOSIS

Анотація: У структурі генітального ендометріозу частота ураження аденоміозом складає 70–90%. Тому пошук малоінвазивних методик та маркерів діагностики аденоміозу на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу є актуальним.

Дослідження присвячено вивченню специфічних маркерів прогресування аденоміозу з метою вдосконалення його ранньої діагностики. Було обстежено 61 жінку, середній вік яких склав 40 років, розділених на групи в залежності від тяжкості патологічного процесу і наявності супутніх захворювань. На першому етапі дослідження були проведені стандартні клінічні та лабораторні дослідження. Другий етап: проведення гістероскопії з цільовою біопсією ендометрію з нижньою частиною міометрія. Морфологічна обробка включала комплекс гістологічних та імуногістохімічних методів.

Експресія судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в базальному шарі ендометрію і в ендометріюїдних гетеротопіях, що підтверджує односпрямованість змін, що відбуваються в осередках аденоміозу і в базальному шарі еутопічного ендометрію з внутрішнім генітальним ендометріозом. Враховуючи підвищену експресію білка Ki-67, можна стверджувати, що досліджені маркери можуть бути використані як діагностичні засоби у виявленні аденоміозу, включаючи ендометрій, пов'язаний з гіперпластичними процесами.

Abstract: In the structure of genital endometriosis, the frequency of adenomyosis is 70-90%. The search for minimally invasive techniques and markers for the early diagnosis of adenomyosis is still relevant. The study of specific markers of progression of adenomyosis with the aim of improving its early diagnosis.

The study involved 61 women, the average age of 40 years, divided into groups depending on the severity of the pathological process and the presence of comorbidities. At the first stage of the study, standard clinical and laboratory examinations were performed. The second stage: carrying out hysteroscopic surgery with a targeted biopsy of the endometrium with the underlying part of the myometrium. Morphological processing included a complex of histological and immunohistochemical methods.

The expression of vascular endothelial growth factor was found in the basal layer of the endometrium and in endometrioid heterotopies, which confirms the unidirectionality of the changes occurring in the foci of adenomyosis and in the basal layer of eutopic endometrium with internal genital endometriosis. Given the increased expression of Ki-67 proliferation protein, it can be argued that the markers, studied, can be used as diagnostic tools in detecting adenomyosis, including endometrium associated with hyperplastic processes.

Ключові слова: аденоміоз, гіперплазія ендометрію, судинний ендотеліальний фактор росту, проліферація протеїну Ki-67.

Key words: adenomyosis, endometrial hyperplasia, vascular endothelial growth factor, proliferation protein Ki-67.

Вступ. У загальній структурі гінекологічних захворювань ендометріоз знаходиться на третьому місці після запальних процесів та лейоміоми матки [1, 2]. Ендометріоз тіла матки (аденоміоз)

представляє собою гормонально-залежну доброякісну інвазію ендометрію в міометрій, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових тканин [3, 4]. У структурі генітального ендометріозу частота ураження аденоміозом складає 70–90% [2, 4]. Процес занурення базального шару ендометрію в міометрій відбувається на фоні локальної сполучнотканинної недостатності, обумовленої порушенням нейроендокринного та імунного статусів організму, в основі якого лежить проліферація клітин ендометрію [5].

Відомо, що аденоміоз зустрічається у 12–50% жінок репродуктивного віку та діагностується переважно на пізніх стадіях [1, 2, 4]. Складність ранньої діагностики полягає у різноманітності клінічних проявів, які притаманні й іншим гінекологічним захворюванням. Окрім клінічної картини, у діагностиці аденоміозу використовують ультразвукові методи, проте їх інформативність залежить від ступеня прояву патологічного процесу. Досі «золотим стандартом» діагностики залишається лапароскопічне оперативне втручання [7, 8]. Саме тому пошук малоінвазивних методик та маркерів діагностики аденоміозу на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу є актуальним.

Мета дослідження. Вивчення специфічних маркерів прогресування аденоміозу, а саме судинного ендотеліального фактору росту (VEGF – vascular endothelial growth factor) та показника проліферації Ki-67, з метою вдосконалення його ранньої діагностики.

Матеріали і методи. У дослідженні приймали участь 61 жінка, віком від 27 до 53 років, яким було проведено гістероскопічне оперативне втручання. Після ретельного обстеження та встановлення діагнозу пацієнток було розподілено на наступні групи: до I досліджуваної групи увійшли 16 пацієнток з аденоміозом I–II ступеня; II групу співставлення – склали 18 пацієнток з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію (поліп, гіперплазія ендометрію); III група співставлення – включала 17 випадків гіперпластичних процесів ендометрію; IV група – група контролю, до якої увійшли 10 пацієнток з діагнозом: безпліддя I (ендокринного генезу, синдром полікістозних яєчників, перетинки порожнини матки).

На першому етапі дослідження пацієнткам усіх груп проводили стандартне клініко-лабораторне обстеження, а саме: збір скарг, анамнезу, оцінку об'єктивного статусу, бімануальний вагінальний огляд, ультразвукове дослідження та оцінку гормонального статусу.

Другим етапом було проведення гістероскопічного оперативного втручання, у ході якого пацієнткам II та III досліджуваних груп спершу було проведено видалення поліпів чи гіперплазії ендометрію, а далі пацієнткам усіх досліджуваних груп було взято прицільну біопсію ендометрію з підлягаючою частиною міометрію з протилежної сторони від патологічно зміненої ділянки у вигляді поліпу чи гіперплазії.

Морфологічна обробка включала комплекс гістологічних методів. Отриманий матеріал було зафіксовано у 10% буферному розчині формаліну. Ущільнення тканин, зафіксованих формаліном, досягалось проведенням через спирти збільшеної концентрації, розчин Нікіфорова (96% спирт та дістиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливкою у парафін. З приготованих блоків для подальшого забарвлення готували серійні зрізи завтовшки 4–5×10⁻⁶м.

У всіх випадках використовували рутинний метод забарвлення гематоксилином і еозином, а також забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном, методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрію (поліп ендометрію, гіперплазія ендометрію, поєднана проліферативна патологія ендометрію). За допомогою методів забарвлення за Ван Гізоном, методом Маллорі оцінювали стан сполучнотканинного компоненту ендометрію і перехідної зони стінки матки. При цьому методом за Ван Гізоном колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином у червоний колір, методом Маллорі колагенові волокна аніліновим синім забарвлюються в темно-синій колір, а еластичні волокна кислим фуксином – у червоний.

Крім цього, використовували імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами (МКАТ) до білка проліферації Ki-67. Для проведення імуногістохімічних реакцій зрізи товщиною 4–5 мкм наносили на предметні скельця, попередньо оброблені адгезивної рідиною (poly-L-lysine), слідом за чим депарафінували згідно з прийнятими стандартами. Ми використовували нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН = 6,0 (протягом 30 хв після досягнення температури 98°C) і автоклавування (5 хв при температурі + 121°C). Важливою умовою якісного імуногістохімічного дослідження є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації [9].

Оптимальною є інкубація при температурі 24°C протягом від 10 до 30 хв, в залежності від типу і розведення антитіл. МКАТ розводили згідно зі стандартними рекомендаціями: Ki-67 – 1 : 350. Як розчинник антитіл використовували розчин ANTIBODY DILUENT (DakoCytomation) [9, 10].

Для диференціювання структур тканини зрізи додатково забарвлювали гематоксилином Майєра протягом 3 хв. Дегідратація і включення в бальзам виконували відповідно до загальноприйнятих принципів [9].

Експресію Ki-67 оцінювали шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 1000 клітин окремо для епітелію, стромі і лейоміоцитів.

Значення судинного ендотеліального фактору росту оцінювали також шляхом підрахунку площі експресії і оптичної щільності. Морфометричний

аналіз проводили за допомогою оптичного мікроскопа NikonEclipse E400, комп'ютера на базі IntelPentium 4 і програмного забезпечення «Відео-тест-Морфологія 5.0». Аналіз здійснювали при збільшенні $\times 200$.

Проводили статистичний аналіз отриманих даних за допомогою пакету аналізу Microsoft Excel 2010. Результати досліджень було оброблено методами варіаційної статистики, для оцінки непараметричних показників, з визначенням критерію Фішера і критерія Ст'юдента. У всіх випадках було визначено середнє арифметичне та стандартна помилка середнього.

Результати і обговорення. Вік обстежених жінок коливався від 27 до 53 років, середній вік складав $40,5 \pm 1,1$ років. При цьому третина пацієнток (32%) перебували в перименопаузальному періоді (від 44 до 53 років), 68% – у репродуктивному періоді.

У пацієнток I досліджуваної групи було встановлено середній вік $38,2 \pm 1,1$ років. У клінічній картині переважали больовий синдром і порушення менструального циклу. У 18,8% жінок перебіг захворювання був безсимптомним. Скарги на періодичні болі в області малого тазу, що непов'язані з менструацією або статевим актом, пред'являли 81,3% ($n = 13$), дисменорея спостерігалась у 75% ($n = 12$), диспареунія у 68,8% ($n = 11$).

У пацієнток II досліджуваної групи середній вік складав $42,2 \pm 1,1$ роки. Скарги на періодичні болі в області малого тазу, що непов'язані з менструацією або статевим актом, пред'являли 66,6% ($n = 12$), дисменорея спостерігалась у 72,2% ($n = 13$), диспареунія у 61,1% ($n = 11$). При цьому 94,4% з них відзначали рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів під час менструацій, 77,7% – рясні кров'янисті виділення зі згустками, у 72,2% менструації тривали більше 7 днів. Міжменструальні кров'яні виділення відзначали 55,5% жінок.

У пацієнток III досліджуваної групи було встановлено середній вік $43,8 \pm 1,1$ рік. У клінічній картині переважали порушення менструального циклу. Дисменорея спостерігалась у 58,8% ($n = 10$),

94,1% відзначали рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів під час менструацій, 76,4% – рясні кров'янисті виділення зі згустками, у 82,3% менструації тривали більше 7 днів. Міжменструальні кров'яні виділення відзначали 58,8% жінок.

Окрім стандартного клініко-лабораторного обстеження пацієнткам було проведено ультразвукове дослідження органів малого тазу. У пацієнток I та II досліджуваних груп були виявлені наступні ознаки аденоміозу: збільшення передньо-заднього розміру матки у 97% пацієнток, асиметрія стінок матки 94,1%, наявність у міометрії гіперехогенних ділянок та ознак вертикальних смужок - у 91,1% жінок.

Після проведеного двухетапного оперативного втручання здійснено гістологічну оцінку матеріалу та проведено імуногістохімічне дослідження. Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену саме в клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (цитоплазматична або мембранна реакція).

Клітини, позитивні щодо експресії даного маркера, вивчали в 4–6 випадково обраних полях зору. Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих об'єктів (ядер), обчислювали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок.

При оцінці імуногістохімічного забарвлення позитивна реакція з МКАТ до Ki-67 виявлялася коричневого кольору ядер клітин різного ступеня інтенсивності.

Експресія антигену Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин залоз ендометріюдних гетеротопій була позитивною, переважно в поверхнево розташованих гетеротопіях.

Експресія антигену Ki-67 була позитивна в ядрах епітеліальних клітин залоз вогнищ аденоміозу і в меншій мірі клітин цитогенної строми. Більше значення експресії зазначалося в епітелії залоз поверхнево розташованих гетеротопій – при аденоміозі I–II ступенів, у порівнянні з іншими досліджуваними групами (табл. 1).

Таблиця 1

ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ АНТИГЕНУ KI-67 У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ

	I група M±m	II група M±m	III група M±m	IV група M±m
Епітелій залоз	12,2±0,03 *	11,7±0,02 *	5,1±0,02 *	1,4±0,03
Цитогенна строма	1,9±0,02 *	1,65±0,02 *	4,3±0,03 *	0,4±0,02

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою жінок

Позитивна експресія судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз вогнищ аденоміозу і

базального шару ендометрію у матеріалах I та II досліджуваних груп.

ЕКСПРЕСІЯ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ

	Площа експресії, M±m	Оптична щільність, M±m
Епітелій залоз вогнищ аденоміозу, I група	21,74±0,05 *	0,21±0,02 *
Епітелій залоз вогнищ аденоміозу, II група	20,04±0,05	0,21±0,02
Епітелій залоз базального шару ендометрію, I група	6,65±0,01 *	0,22±0,001 *
Епітелій залоз базального шару ендометрію, II група	5,25±0,01	0,22±0,001

Примітка: * p<0,001 у порівнянні з II досліджуваною групою

При цьому більш виражене значення експресії було характерно для епітеліального компонента ендометріюїдних гетеротопій (табл. 2). У функціональному шарі ендометрію експресія цього маркера була відсутня.

Що стосується базального шару ендометрію, значення експресії судинного ендотеліального фактора росту було трохи вище в ділянках, що мають тенденцію до інвагінації у підлягаючий міометрій.

Відомо, що прогресування і зростання вогнищ аденоміозу відбуваються під впливом загального і локального гіперестрогенізму за участю місцево продукуючого фактора росту, а також судинного ендотеліального фактора росту [8]. При цьому, особливо у випадках інфільтративних форм ендометріюзу, спостерігається збільшення проангіогенних і зниження антиангіогенної активності як у сироватці крові, так і в перитонеальній рідині. Встановлено, що надмірний ангіогенез сприяє імплантації еутопічного ендометрію [3, 4].

У результаті проведеного нами імуногістохімічного дослідження була виявлена експресія судинного ендотеліального фактора росту в базальному шарі ендометрію і в ендометріюїдних гетеротопій, що підтверджує значення і односпрямованість змін, що відбуваються в осередках аденоміозу і в базальному шарі еутопічного ендометрію при внутрішньому генітальному ендометріюзі. Крім того, дослідження експресії антигену Ki-67, переважання проліферативних змін в епітелії залоз і клітинах цитогенної строми гетеротопій, розташованих у глибоких відділах міометрію, висока частота гіперпластичних процесів ендометрію показують значення проліферативної активності в ендометріюїдних гетеротопіях та в ендометрії при аденоміозі, у порівнянні з гіперпластичними процесами ендометрію.

Отже, з точки зору природи патологічних процесів аденоміоз можна вважати одним з варіантів патологічної регенерації.

Ймовірно, репарація ендометрію, що виникає у відповідь на його пошкодження будь-якого характеру (механічна травма, запальний процес) під впливом різних факторів – гормональних, генетичних, імунологічних, паракринних –

супроводжується інвагінацією базального шару ендометрію.

Здатність до інвазивного росту, високий проліферативний і ангіогенний потенціал елементів ендометріюїдних гетеротопій визначає подальше прогресування процесу і поширення в глибокі відділи міометрію.

Висновки. Таким чином, на підставі отриманих даних, що свідчать про підвищення експресії білка проліферації Ki-67 і інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію, можна стверджувати, що маркери, що вивчалися, можуть використовуватися в якості діагностичних у виявленні аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

На даний час продовжуються дослідження по визначенню відповідних біомаркерів для ранньої діагностики ендометріюзу, а також факторів ризику його виникнення і характеру рецидивів. Виявлення значних потенційних біомаркерів могло б бути корисним для клініцистів як для освітлення патогенезу ендометріюзу, так і для моніторингу рецидивів.

Перспективою наших подальших досліджень у даному напрямку є вивчення інших маркерів прогресування аденоміозу з метою вдосконалення його ранньої діагностики на матеріалі, отриманому не тільки інвазивним шляхом, а й неінвазивним (сироватка крові), а також пошук методів діагностування доклінічної стадії захворювання.

Список літератури:

1. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №3. – С. 36-42.
2. Cockerham A. Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A. Z. Cockerham // J. Midwifery Womens Health. – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 212-220.
3. Besker C. M. [Angiogenesis and endometrioses] / C. M. Besker, J. Bartley, S. Mechsner // Zentralbl. Gynacol. – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 252-258. – German.
4. Сенчук А. Я. Деякі особливості внутрішнього ендометріюзу / А. Я. Сенчук, І. І.

Чермак // Тези доповідей IX конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. – Київ, 2012. – С. 133.

5. Aromatase and endometriosis / S. E. Bulun, Z. Fang, G. Imir [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2004. – Vol. 22. – P.45-50.

6. Мовтаєва Х. Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.02, 14.01.01 / Х. Р. Мовтаєва. – Москва, 2010. – 23 с.

7. Пат. №46489 Україна, МПК⁵ G01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u200906730 ; заяв. 26.06.2009 ; опубл. 25.12.2009. – Бюл. № 24. – 2 с.

8. Дамиров М. М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача: монография / М. М. Дамиров, О. Н. Олейникова, О. В. Майорова. – Москва: Бином, 2013. – 152 с.

9. Diagnostic immunohistochemistry / ed. D. J. Dabbs. – [Edinburgh] : Churchill Livingstone, 2006. – 848p.

10. Колесник А. В. Клинические аспекты сочетания аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А. В. Колесник // *Здоровье женщины.* – 2013. – № 4. – С. 109-111.

11. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis / J. Donnez, P. Smoes, S. Gillerot [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1686-1690.

12. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis / M. Takehara, M. Ueda, Y. Yamashita [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35, № 11. – P. 1369-1375.

УДК 57.084.1:616.617-003.7

Борзенко І.Б.

*аспірант кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

Коньков Д.Г.

*доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології,
Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, Україна*

Лазуренко В.В.

*доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

Білий Є.Є.

*аспірант кафедри акушерства та гінекології №2,
Харківський національний медичний університет, Україна*

РОЛЬ МАРКЕРІВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ В РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Borzenko I.B.

*graduate student of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

Konkov D.G.

*PhD, MD, professor of Department of Obstetrics and Gynecology,
Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University*

Lazurenko V.V.

*PhD, MD, professor, head of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

Bilii Y.Y.

*graduate student of department of obstetrics and gynecology №2,
Kharkiv national medical university, Ukraine*

THE ROLE OF MARKERS OF GESTATIC ENDOTHELIOPATHY IN PLACENTARY DYSFUNCTION DEVELOPMENT

Анотація: Мета дослідження визначити роль маркерів гестаційної ендотеліопатії для ранньої діагностики плацентарної дисфункції. Проведено обстеження 70 вагітних із гестаційною ендотеліопатією (основна група) та 30 жінок із фізіологічним перебігом гестації. Основна група була розділена на групи вагітних жінок із плацентарною дисфункцією (n= 40) та клінічно-маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії - преєклампсію (n= 30).

Визначено, що гестаційна ендотеліопатія призводить до розвитку плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода у вагітних жінок. Предикторами плацентарної дисфункції можна вважати зміни концентрації молекул клітинної адгезії (sVCAM-1) та тромбоспондину, а зсуви у вмісті sPECAM-1

та тромбомодуліну — предиктором затримки росту плода, що може бути використано в акушерській практиці

Abstract: The purpose of the study was to determine the role of markers of gestational endotheliopathy for early diagnosis of placental dysfunction. A survey was conducted on 70 pregnant women with gestational endotheliopathy (main group) and 30 women with physiological gestational progression. The main group was divided into groups of pregnant women with placental dysfunction (n = 40) and a clinically manifested form of gestational endotheliopathy - preeclampsia (n = 30).

It has been determined that gestational endotheliopathy leads to the development of placental dysfunction and fetal growth retardation syndrome in pregnant women. Predictors of placental dysfunction include changes in the concentration of cellular adhesion molecules (sVCAM-1) and thrombopodin, and shifts in the contents of sPECAM-1 and thrombomodulin, a predictor of fetal growth retardation that may be used in obstetric practice

Ключові слова: плацентарна дисфункція, гестаційна ендотеліопатія, затримка росту плода.

Key words: placental dysfunction, gestational endotheliopathy, delayed fetal growth.

Найважливішою проблемою сучасних акушерства та перинатології є плацентарна дисфункція (ПД) - патофізіологічний феномен, що веде до порушення здатності плаценти підтримувати адекватний й достатній метаболізм між матір'ю та плодом. Результатом даного ускладнення є несприятливі перинатальні наслідки, переважно у вигляді затримки росту плода (ЗРП), постгіпоксичних захворювань у новонароджених або їх поєднання. Незважаючи на велику кількість інформації про ПД, питання патогенезу, діагностики та вибору оптимальної акушерської тактики для поліпшення перинатальних наслідків, до теперішнього часу залишаються без чіткої відповіді [1].

Прогнозування та рання діагностика порушень у системі мати-плацента-плід дозволяють виділяти вагітних високого перинатального ризику в максимально ранні терміни і своєчасно вживати превентивно-лікувальні заходи, що є запорукою успішного результату вагітності, оскільки клінічні прояви плацентарної дисфункції достатньо швидко прогресують до ЗРП, обумовлюють ускладнення вагітності, що стає основною причиною перинатальної захворюваності у плода.

Сучасні уявлення про патогенез ПД засновані на вивченні процесів формування та розвитку плаценти, при цьому важлива роль у морфофункціональному становленні фетоплацентарної системи відводиться оптимальному впливу факторів ендотеліального походження, що викриває їх значення для оптимальної діагностики плацентарної недостатності [2,3].

Виходячи з того, що головною складовою перинатальних ускладнень плацентарного генезу є порушення функціональності ендотелію, у зв'язку з чим судинні проблеми та їх індикатор – материнсько-плацентарно-плодовий кровоплин – стають провідними в клінічній картині вищевказаних ускладнень вагітності. Вивчення механізмів формування плацентарної дисфункції ендотеліального походження для ранньої діагностики ПД є досить актуальним.

Мета дослідження - визначити роль маркерів гестаційної ендотеліопатії для ранньої діагностики плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було виконане в період з 2014р по 2018р та проводилося на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського

національного медичного університету — Харківському регіональному перинатальному центрі.

Клінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження включали проспективне обстеження 100 вагітних жінок, які були розподілені на основну групу (вагітні із гестаційною ендотеліопатією) (n= 70) та групу контролю (n= 30). Основна група була розділена на групи вагітних жінок із плацентарною дисфункцією (n= 40) та клінічно-маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії - преєклампсію (n= 30). Контрольну групу склали вагітні із фізіологічним перебігом гестації. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного і вибіркового аналізу. Поряд зі збором анамнестичних відомостей, акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося дослідження показників сироваткових концентрацій розчинних форм молекул клітинної адгезії (sPECAM та sVCAM), тромбоспондину (ТС), тромбомодуліну (ТМ), спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового-кровообігу. Формування групи «плацентарна дисфункція» передбачало використання таких критеріїв включення, як порушення гемодинаміки в судинах матково-плацентарно-плодового комплексу за даними доплерометрії; асиметрична або симетрична форма ЗРП; незадовільні показники біофізичного профілю плода: невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному терміну, зміни характеру серцевої діяльності, дихальних рухів, тонуусу плода, рухової активності плода, наявність ареативного нестрессового тесту, маловоддя [4].

Сироваткові рівні тромбоспондину, тромбомодуліну розчинних форм молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу (sVCAM-1) та тромбоцитарно-ендотеліальної молекули адгезії 1 типу (sPECAM-1) були виміряні імуноферментним методом з використанням набору «BIOMEDICA» (Німеччина). Імуноферментний аналіз (ELISA) виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференціальним фільтром 630 нм.

Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали у реальному

масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 МГц. Допплерометричні дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину проводили у режимі, який дозволяв здійснювати кольорове доплерівське картування кровоплину та одночасну реєстрацію доплерограм.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми Statistica 10 з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх клінічних групах проспективного дослідження вік пацієнток коливався від 25 до 40 років, в середньому склавши, відповідно $31,0 \pm 4,3$ років в основній групі та $29,0 \pm 3,9$ років у вагітних контрольної групи. У групі вагітних із плацентарною дисфункцією переважна кількість обстежуваних (77,1%) народжували вперше, лише 16 пацієнток (22,9%) народжували повторно. У контрольній групі спостерігалась подібна тенденція поміж жінками які народжували вперше 73,3% та повторно - 26,7%.

За результатами доплерометричного дослідження вагітних, які мали клінічну маніфестацію ПД у вигляді СЗРП, було встановлено достовірне підвищення показників відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до їх середньої величини у артерії пуповини (П 1,36 \pm 0,11) у порівнянні з вагітними жінками із фізіологічним перебігом гестації з контрольної групи (П 1,02 \pm 0,11) ($p < 0,05$).

Результати отриманих лабораторних досліджень свідчили про те, що розвиток плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії супроводжувався підвищенням у сироватці крові рівня тромбогенних субстанцій - тромбоспондину та молекул міжклітинної адгезії. Як відомо, тромбоспондин є одним з антагоністів оксиду азоту у впливі його на структуру судинної стінки та її тромбогену активність. ТС - глікопротеїд, який не тільки виробляється ендотелієм судин, але знаходиться й у тромбоцитах. ТС утворює комплекси з колагеном, гепарином, є сильним агрегуючим фактором, опосередкує адгезію тромбоцитів до субендотелію [5].

Концентрація у сироватці крові тромбоспондину у пацієнток із ПД зростав у 2,3 рази в порівнянні із показниками у вагітних жінок з групи контролю ($p < 0,05$). Також, відзначалося достовірне збільшення ТС у сироватці крові пацієнток з ЗРП ($3,44 \pm 0,40$ пг/мл) й відносно результату у жінок із доклінічно-значимою формою ПД ($p < 0,05$). Проте у дослідженні Сергеевої О.М. [2018] було вказано на те, що рівень

тромбоспондину у вагітних із помірно прееклампсією збільшувався в 1,75 рази порівняно із жінками що мали фізіологічний перебіг вагітності [6].

Тромбомодулін (ТМ) — маркер стану ендотелія, в нормі пов'язан з мембраною ендотеліоцитів та майже відсутній в циркулюючій крові. Його підвищення вказує на дисфункцію і порушення ролі ендотелія в підтримці судинного гомеостазу. Дослідження у сироватці крові тромбомодуліна, вказувало, що при ПД на тлі гестаційної ендотеліопатії, відзначалося зростання ТМ відносно результатів вагітних жінок із нормальним перебігом гестації. Статистично-вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієнток у котрих був діагностований СЗРП, як проти жінок які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу, так й вагітних жінок, які не мали клінічної маніфестації ПД.

Поряд з оцінкою змісту основних вазоконстрикторів та вазодилаторів, про функціональний стан судинного ендотелію дозволяє судити визначення рівня розчинних молекул міжклітинної адгезії. Зміни в змісті розчинних форм молекул міжклітинної адгезії в периферичній крові, з одного боку, відображають рівень їх експресії клітинами ендотелію, з іншого – вказують на особливий механізм активації клітин, опосередкований взаємодією даних молекул з відповідними лігандами на ендотелії. Активоване під впливом певних чинників ендотелій підсилює експресію молекул адгезії, таких як селектини, судинні молекули адгезії, молекули міжклітинної адгезії [7]

Підтвердженням вищевказаного можуть бути наші власні результати про підвищення рівня розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sVCAM-1) до $1635,75 \pm 160,57$ нг/мл в сироватці крові при ПД, що була ускладнена синдромом затримки росту плода, відносно до аналогічних показників при фізіологічній вагітності - $790,50 \pm 74,80$ нг/мл та доназологічній плацентарній недостатності - $1031,75 \pm 122,32$ нг/мл ($p < 0,05$).

За результатами дослідження Садековой О.Н. с соавт. [2012] у ранні терміни вагітності було виявлено підвищення в 1,2 рази концентрації розчинної міжклітинної молекули адгезії sPECAM-1 і зниження в 1,3 рази вмісту судинної молекули адгезії sVCAM-1 ($p = 0,015$ та $p = 0,023$ відповідно). Розчинні форми мембранних рецепторів поряд з мембранними антигенами є посередниками лейкоцитарно-ендотеліальних взаємодій, а порушення їх рівноважного вмісту в біологічних рідинах організму призводить до модуляції міжклітинної інформаційного обміну. Зниження рівня sVCAM-1 в групі з ранніми репродуктивними втратами може свідчити про порушення процесу придбання трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин. У процесі нормальної плацентарної та перебудови маткових судин відбувається перемикання експресії трофобластом інтегринів, що забезпечують взаємодію з компонентами базальної мембрани, на молекули адгезії, характерні для ендотеліальних клітин (sVCAM-1,

sPECAM-1), що сприяють взаємодії з материнським колагеном, фібронектином та ламініном. Оскільки основним джерелом розчинних форм судинної молекули адгезії в ранні терміни вагітності є матково-плацентарний басейн, де відбуваються ключові події, опосередковані судинним компонентом, знижений рівень sVCAM-1 в циркуляції свідчить про порушення процесів придбання трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин, що обумовлює неповноцінність інвазії та ремоделювання судинної стінки [8].

sVCAM-1 функціонує як трансмембранний рецептор на ендотелії. Збільшення концентрації VCAM-1, можливо, відображає збільшення експресії цієї молекули на поверхні ендотеліальних клітин. Експресія sVCAM-1 в клітинах регулюється за рахунок множинних впливів, таких як зміни концентрації про- та протизапальних цитокінів. sVCAM-1 мав важливе значення для міграції лейкоцитів в ділянки запалення, опосередковує адгезію лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів на ендотелії. Існують дослідження про підвищений рівень VCAM-1 в плазмі вагітних жінок, у яких згодом розвинулася преєклампсія, за 3-15 тижнів раніше до появи клінічних симптомів. За результатами досліджень концентрація sVCAM-1 значно зростає у вагітних з важкою преєклампсією навіть у порівнянні з преєклампсією середнього ступеня тяжкості [7].

sPECAM-1 є ефективною сигнальною молекулою механочутливості ендотеліальної клітинної відповіді на зміну кровонаповнення судин (напряга зсуву). Значний прогрес, був також досягнутий, в розумінні потенційної ролі sPECAM-1 в патогенезі акушерської патології (достовірне збільшення sPECAM-1 при гестаційній гіпертензії, ПЕ). Безпосередню причину подібної динаміки sPECAM-1 пов'язують із неадекватною інвазією трофобласта та порушенням ремоделювання спіральних артерій, зменшенням матково-плацентарної перфузії, що призводить до збільшення материнської та перинатальної смертності. Схожі порушення в спіральних артеріях були зареєстровані у жінок з плацентарною дисфункцією та спонтанних абортах при відсутності ПЕ [8,9]. У нашому проспективному дослідженні ми віднайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією розчинної форми тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 типу у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пацієнтками із маніфестацією плацентарної дисфункції у вигляді синдрому затримки росту плода ($p < 0,05$). Проте, не було відзначена статистично-вірогідна різниця ($p > 0,05$) між сироватковими показниками sPECAM-1 між жінками які мали ускладнену ЗРП плацентарну дисфункцію ($67,9 \pm 7,0$ нг/мл) та тими, у кого була діагностована неманіфестована ПД ($77,5 \pm 5,7$ нг/мл). Проте, ми віднайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією sPECAM-1 у респонденток з фізіологічною вагітністю та пацієнтками із маніфестацією плацентарної дисфункції у вигляді синдрому затримки росту плода ($p < 0,05$).

Таким чином, порушення механізмів вивільнення секреторних форм молекул адгезії може відображати формування патологічних ланок, які полягають в порушенні інформаційного обміну на рівні міжклітинної кооперації, гіперактивації ендотелію і неповної інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії. Ми розглядаємо зростання концентрації sVCAM-1 при одночасному достовірному зниженні sPECAM-1 при плацентарній дисфункції як доказ ендотеліальної дисфункції, що може бути корисним для стратифікації ризику маніфестації перинатальної патології плацентарного генезу — затримки росту плода.

Висновки: 1. Гестаційна ендотеліопатія призводить до розвитку плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода у вагітних жінок.

2. Предикторами плацентарної дисфункції можна вважати зміни концентрації молекул клітинної адгезії (sVCAM-1) та тромбоспондину, а зсуви у вмісті sPECAM-1 та тромбомодуліну — предиктором затримки росту плода, що може бути використано в акушерській практиці

Література

1. Placental insufficiency is a leading cause of preterm labor. Terry K. Morgan. NeoReviews 2014;15:e518-25.
2. Signal transduction in trophoblast invasion /J.S. Fitzgerald, S. Busch, T. Wengenmayer et al. //Chem. Immun. Allergy. – 2005. – V. 88. – P. 181-199.
3. Transcriptional activation of placental growth factor by the forkhead/winged helix transcription factor FoxD1 /H. Zhang, R. Palmer, X. Gao et al. //Curr. Biol. – 2003. – V. 13, N 18. – P. 1625-1629.
4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии -МЕДпресс-информ, 2009.- С.112-136.
5. Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia. İpek Ulu, Yasemin Çekmez, Şule Yıldırım Köpük, et al. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;22:1-4.
6. Сергеева О.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.Н. Сергеева – Саратов, 2018. – 128 с.
7. Коньков Д.Г. Роль молекул клеточной адгезии в клинической манифестации гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України . – 2013. – С.199-203.
8. Садекова О. Н., Князева И. П., Яровая Е. Б. Радзинский В. Е., Демидова Е. М., Самоходская Л. М., Ткачук В. А. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. Акушерство и гинекология. 2012; 4/2: 21–28.
9. Soluble forms of cell surface adhesion molecules in preeclampsia / О. I. Stepanova, N. V. Amanova, T. U. Lvova et al. // 14th International Congress of Immunology in Kobe, Japan. - 2010. - P.1181.

*Израэль (Владимир Модестович) Дацковский**Ph.D,**Кабинет клинической психологии и патопсихологии,
г. Бейт Шемеш, Израиль***МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ДЕТАЛЬНЫЙ ТЕСТ НА ИНФАНТИЛЬНОСТЬ – DIT-M***Israel Datskovsky**Office of clinical psychology and abnormal psychology
(Beit Shemesh, Israel)***MODIFIED DETAILED INFANTILISM TEST - DIT**

Аннотация: Во введении (первая часть статьи) дана общая постановка вопроса, во второй части статьи представлены краткие данные о видах инфантильности, третья часть занимается вопросами общих (неспецифических) признаков инфантилизма, в четвертой части приведен модифицированный тест DIT-M (Modified Detailed Infantilism Test), пятая часть статьи излагает математический аппарат обработки результатов тестирования, шестая часть статьи посвящена использованию теста и диагностике введенных в статье степеней инфантилизма на основании результатов тестирования, в седьмой части кратко изложены результаты [недостаточного] испытания теста.

Annotation: The introduction (the first part of the article) gives a general statement of the question, the second part of the article presents brief data on the types of infantilism, the third part deals with issues of general (non-specific) signs of infantilism, the fourth part shows the DIT-M test (Modified Detailed Infantilism Test), the fifth part of the article outlines a mathematical apparatus for processing test results; the sixth part of the article is devoted to the use of the test and the diagnosis of the infantilism degrees introduced in the article based on the test results; the seventh part briefly summarizes the results of the [insufficient] testing of the test.

Ключевые слова: инфантильность, инфантилизм, диагностика, тестирование, степени инфантилизма.

Keywords: infantilism, diagnostics of the infantilism, testing degrees of infantilism.

1. Введение

В обществе лавинообразно увеличивается количество инфантильных молодых и не очень молодых людей, которые предьявляют поведение, не соответствующее их биологическому возрасту. Они не могут нормально жить в нормальном обществе, потому что они не могут (иногда – не хотят) брать на себя ответственность за себя и тем более за других, даже наиболее близких им людей, не могут (или не хотят) принимать ответственные решения, не могут (или не хотят) нести ответственность за свои действия, за свое поведение. Несколько сгущая краски, можно говорить о том, что тенденция нарастания слоя таких инфантильных людей начинает угрожать обществу, начинает разрушать его социальную ткань. В таких условиях существенно повышается актуальность своевременного диагностирования состояния инфантильности, и такая диагностика позволит как оценить масштаб проблемы и наметить общие, в первую очередь социальные, общественные и воспитательные способы ее решения в обществе, так и более подробно, чем это определено сегодня, оказывать индивидуальную помощь в решении, облегчении, иногда лечении этого состояния у конкретных людей.

2. Виды инфантильности

Начнем с определений. Термин «инфантильность» происходит от слова «инфант». Из Википедии: Инфант, женская форма инфанта (исп. *infante*, порт. *infant*) – титул всех принцев и принцесс королевского дома в Испании и

Португалии. Оттуда же: Инфантилизм (от лат. *infantilis* – детский) – это незрелость в развитии, сохранение в поведении черт, присущих предшествующим возрастным этапам.

Обычно при оценке инфантильного мышления, инфантильного поведения даются очень немногие и общие определения этого естественного для ребенка психического явления, психического состояния, которое перестает быть нормальным для детей более старших возрастов и тем более для подростков, молодых людей и взрослых. Приведем одно из них, из Большого Медицинского Словаря на сайте "Академик" (<https://dic.academic.ru/dic.nsf/medic2/28859>):

"Мышление инфантильное (синонимы: мышление прелогическое, мышление синкретическое) – мышление, при котором объединяются несовместимые звенья, не проводится различий между субъективными представлениями и объективным познанием действительности; свойственно детям раннего возраста, наблюдается также при некоторых патологических состояниях психики".

Иногда добавляют про "детское поведение", про наивность и пассивность (однако, пассивность у детей часто бывает очень избирательной), про избегание ответственности.

Важность проблемы подчеркивает Кирилл Елисеев (К. Елисеев, 2013): " Умы миллионов обывателей (в особенности - Западного мира) оказались законсервированными в подростково-детском состоянии, с подростково-детскими

интересами, взглядами на жизнь и пониманием (точнее, непониманием) своего места в мире.

В США, например, уже вполне обыденным, распространенным явлением стали так называемые кидалты (сокращение от англ. kid — ребёнок и англ. adult — взрослый). Кидалт — взрослый человек, сохраняющий свои детские и юношеские увлечения. Впервые слово "кидалт" появилось в 1985 году в газете The New York Times для описания мужчин 30 лет и старше, которые увлекаются мультфильмами, фэнтези, компьютерными играми и бесполезными, но красивыми и часто дорогими гаджетами. В психологии для обозначения этого склада личности используется термин «синдром Питера Пэна». Психологи объясняют «синдром Питера Пэна» как относительно мягкую, поверхностную форму эскапизма - стремления уйти от реальности в мир иллюзий".

Еще одну оценку инфантильности вводят (в пределах своей теории) последователи Зигмунда Фрейда (З. Фрейд, 2014), описывая инфантильность взрослых либо как застревание, фиксация на определенной стадии развития, непреодоление соответствующего конфликта в детстве, либо как тип индивидуальной защиты, называемый регрессией. Хотя иногда этот тип поведения предъясняется взрослым нормально развитым и психически здоровым человеком с целью избежать ответственности.

С первой частью мнения З. Фрейда не очень согласен Карл Густав Юнг (К. Юнг, 1997), указывающий, что такое поведение во взрослости может указывать на следствия изменности, халатности, пассивности, алчности, злобы и прочих видов эгоизма. Но он же указывает на возможную зависимость человека, предъясняющего элементы инфантильности мышления и поведения.

Но если для ребенка такое мышление и соответствующее ему поведение является естественным, то относительно постоянное сохранение этих свойств и/или их частое использование в более старших возрастах и, особенно, во взрослости является заметным психическим отклонением недостаточного развития психических свойств.

Возможны самые разнообразные классификации инфантилизма с той или иной подробностью его разделения на виды и подвиды. Мы выделим несколько видов инфантилизма, которые представляются нам основными:

- Инфантилизм социальный (общественный);
- Инфантилизм воспитательный;
- Инфантилизм соматический;
- Инфантилизм психический;

Хотя инфантилизм всегда проявляется в психической сфере, его этиология при внимательном изучении оказывается намного более сложной. Первопричинами инфантилизма могут оказаться не только психические отклонения или травмы ЦНС. Эмиль Крепелин (Э.Крепелин, 2009) и ряд других психиатров (Михаил Осипович

Гуревич (М.О. Гуревич, 1932), Василий Алексеевич Гиляровский (В.А. Гиляровский, 1954)) рассматривали некоторые варианты инфантилизма как атипичную форму олигофрении. Возможными причинами инфантилизма в литературе также называются и наследственные причины (наркомания, алкоголизм), причины, приобретенные в силу собственного девиантного поведения и проблемы физических и соматических отклонений (эндокринные, недоразвитие тех или иных органов и систем организма, включая органические проблемы мозга и проч.).

Можно предположить, что инфантильность мышления и поведения при психической форме инфантилизма, хотя и может указывать в отдельных случаях на латентную форму олигофрении (умственной отсталости – термины близки между собой, но не являются полными синонимами) в ее высокой части измеряемого IQ (IQ 60—69), но чаще может свидетельствовать о минимальной мозговой дисфункции (ММД) или (синоним) о минимальной церебральной дисфункции (МЦД), она же пограничная умственная отсталость по МКБ-8, IQ 70—85.

О названиях состояний умственной отсталости: название "дебильность" было в МКБ-9, охватывало IQ 50-69. Дебильность была поделена на три стадии - лёгкая форма - IQ 65—69, умеренно выраженная форма - IQ 60—64 и тяжёлая форма - IQ 50—59. В МКБ-10 термин "дебильность" был заменен на социально более нейтральное название «умственная отсталость лёгкой степени» или «лёгкая умственная отсталость» F70, которая включила в себя все три формы дебильности при сохранении границ IQ 50-69. В Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) термин «умственная отсталость» (англ. "mental retardation") был изменён на «disorder of intellectual development» (с англ. — "расстройство интеллектуального развития"). В американской классификации DSM-5 используется аналогичное название — intellectual disability ("intellectual development disorder").

Собственно инфантилизму соответствует ряд рубрик МКБ-10: F89; F60.8; F07.8. Диагностике и лечению инфантилизма посвящен длинный ряд работ (Макушкин Е.В. и др., 2015 и другие работы).

3. Общие признаки инфантилизма

Приведем самые общие признаки инфантилизма, которые могут навести нас на мысль о необходимости более глубокой и точной диагностики этого состояния. Как правило, детский инфантилизм хорошо заметен явным отставанием развития и поведения от возрастной нормы. Гораздо труднее выявить инфантилизм у взрослых, хотя многие аспекты поведения вызывают вопросы о несоответствии естественных ожиданий и предъясняемого поведения. Выделим ряд общих, часто неспецифических признаков "взрослого" инфантилизма (по материалам статьи "что такое инфантильность"):

✓ эгоцентризм – все должно вращаться вокруг него, без усилий с его стороны;

- ✓ иждивенчество – социальная позиция;
- ✓ совершает поступки, не задумываясь о последствиях, а лишь ориентируясь на свои потребности;
- ✓ нет цели в жизни, кроме собственного комфорта;
- ✓ нет адекватной оценки себя;
- ✓ не стремится к самопознанию и саморазвитию;
- ✓ не умеет решать проблемы, ждет когда кто-то решит за него. Боязнь ответственности;
- ✓ застревание в детских переживаниях обидах;
- ✓ склонность обвинять весь мир в своих неудачах;
- ✓ не стремятся к развитию и новым знаниям;
- ✓ неумение ставить цели и реализовывать их;
- ✓ сложно воспринимается чей-либо отказ в чем-то, инфантилы считают, что им все должны, а они никому;
- ✓ сильная привязанность к родителям;
- ✓ в работе стремятся переложить свои обязанности на других.

Детский инфантилизм выглядит совсем по-другому. Для типичной характеристики ребенка-инфантила воспользуемся характеристиками этого состояния, почерпнутыми из статьи "Инфантильный ребенок в школе". По мнению авторов статьи, инфантилизм ребенка проявляется в следующих признаках:

- ✓ в слабой способности ребенка подчинять свое поведение требованиям ситуации;
- ✓ неумении сдерживать свои желания и эмоции;
- ✓ детской непосредственности;
- ✓ преобладании игровых интересов в школьном возрасте,
- ✓ в беспечности;
- ✓ повышенном фоне настроения;
- ✓ недоразвитии чувства долга;
- ✓ неспособности к волевому напряжению и преодолению трудностей;
- ✓ в повышенной подражаемости и внушаемости;
- ✓ относительной слабости абстрактно - логического мышления, словесно-смысловой памяти;
- ✓ дефицита познавательной активности при обучении;

- ✓ в отсутствии школьных интересов, несформированности "роли ученика" быстрой пресыщаемости в любой деятельности, требующей активного внимания и интеллектуального напряжения;

- ✓ в стремлении быть в обществе детей младшего возраста или тех, кто им покровительствует;

- ✓ недостаточной дифференциации межличностных отношений;

- ✓ более медленным усвоением воспитываемых навыков и знаний об окружающем мире.

Однако отметим, что приведенные как взрослые, так и детские признаки инфантилизма в большей мере описывают картину социального и воспитательного инфантилизма и заметно слабее соответствуют картине гораздо более тяжелого в диагностике и коррекции психического инфантилизма.

Как важный источник по вопросу диагностике и лечению детского психического инфантилизма отметим уже цитированную выше работу коллектива психиатров Исследовательского центра психиатрии им. В.П. Сербского (Макушкин Е.В. и др., 2015), однако использование рекомендаций данной работы требует достаточно высокого уровня специальных (профессиональных) познаний психиатра или патопсихолога.

4. Предлагаемый "детальный тест для диагностирования инфантилизма" (DIT-M - Modified Detailed Infantilism Test)

Для выявления инфантильного поведения, в первую очередь, подростков, мы попытались выявить и перечислить гораздо большее число симптомов такого поведения, чем упоминается в различных источниках, но отдавали предпочтение именно тем из них, которые легче выявляются внешним продолжительным наблюдением. Для оценки инфантилизма предложен тест, состоящий из 67 вопросов, разделенных на четыре неравных по количеству вопросов и по значимости шкал:

А. шкала мышления – 30 вопросов; вес шкалы – 1,3;

В. шкала сбора информации, планирования и принятия решения – 19 вопросов; вес шкалы – 1,0;

С. шкала деятельности – 12 вопросов; вес шкалы – 0,8;

Д. вспомогательная шкала симптомов психастении – 6 вопросов; вес шкалы – 0,6.

А Шкала мышления

№№ п/п	Описание симптома	Симптом характери- зует человека – 4 балла	Симптом заметно присут- ствует - 3 балла	Симптом средне- выражен – 2 балла	Симптом слабо выражен – 1 балл	Симптом отсут- ствует - 0 баллов
A-1	Заметный эгоцентризм (свойственный обычно ранним детским стадиям психического развития)					
A-2	Не воспринимается или понижена личная ответственность за принимаемые решения, за результаты своих действий или за действия, продиктованные другим					
A-3	Заметная надежда на "в этот раз, авось, пронесет"					
A-4	Даже при малых проблемах (например, медицинских) требует повышенного и неотступного внимания от окружающих и немедленного занятия этой проблемой					
A-5	Частая смена своего мнения по поводу явлений и событий под воздействием настроения в данный момент или под воздействием факторов и событий, не связанных с обсуждаемыми явлениями и событиями.					
A-6	Непредсказуемость решений и поведения					
A-7	Не проводятся различия между объективным познанием действительности и субъективными представлениями или ослаблено восприятие и осознание таких различий.					
A-8	При обсуждениях старается пассивно и некритично примкнуть к намечающемуся большинству или к мнению руководства					
A-9	Отсутствие вопросов для прояснения изначально непонятных вещей и для планирования необходимых действий для достижения поставленных целей. Отсутствие осознания, что ряд вещей остались непонятыми					
A-10	Ослаблено любопытство вообще и даже к вопросам, которые важны для неизбежного или им самим запланированного будущего (как близкого, так и более отдаленного)					
A-11	Не проверяет логичность инструкций, которые необходимо выполнять, не пытается хоть сколько-нибудь понять смысл, стоящий за их составлением, не задумывается о математическом аппарате или физических принципах, стоящих за компьютерными программами или приборами, которыми необходимо пользоваться					
A-12	Опасение вникать в вопросы и темы, которые хотя бы потенциально могут потребовать заметного вклада времени или усилий для их прояснения					
A-13	Завышенная самооценка в своих возможностях решения той или иной проблемы, в реальном планировании, в своей возможности реализовать планируемое					
A-14	Завышенная самооценка правильности своего понимания событий и явлений, отсюда отсутствие необходимости углублять свои знания в этих областях, советоваться с кем-либо и пренебрежение поступающими иными взглядами или советами.					
A-15	Низкая самокритичность и низкая объективность в оценке своего поведения и своих решений					
A-16	Недооценка реальных свойств партнеров и иных окружающих людей					

A-17	Некритическое доверие к получаемой, в первую очередь от взрослых, информации, советам и указаниям					
A-18	Интересы, не соответствующие биологическому возрасту (соответствующие более младшим возрастам)					
A-19	Сохранение интереса к играм (компьютерным, азартным, монотонным) в возрасте за пределами безответственных периодов жизни					
A-20	Малое сочувствие другим людям, относительное равнодушие к окружающим, особенно к тем, кто не входит в первый тесный круг общения при общем сочувствии "всему миру".					
A-21	Мало фантазий (или они примитивно-простые, часто вульгарные) и сложных умственных построений, произвольных аналогий. Отсутствие оригинальных идей. Наличие ситуационно-ролевых фантазий, представление о себе, достигающим в будущем блистательного успеха.					
A-22	Опыт переживания реальных событий часто заменяется конфабуляциями (придуманными воспоминаниями).					
A-23	Трудность нахождения общих свойств достаточно далеких предметов и явлений.					
A-24	Трудность создания аналогий					
A-25	Трудности обобщения					
A-26	Трудности решения нестандартных задач и ориентирования в нестандартной обстановке или в нестандартной ситуации					
A-27	Предпочитает рассказы и книги, не подразумевающие сложность чувств и тяжелых моральных переживаний					
A-28	При попытке окружающих направить такого человека к необходимым действиям или хотя бы к сбору информации, он отвечает дисфорической реакцией ("... сочетание аффективных расстройств гипостенического (тоска, тревога, страх) и гиперстенического (злоба, гнев) полюсов... Характерно приступообразное или пароксизмальное течение". – Первый В.С. и др. 2013, с. 214, статья "Дисфория")					
A-29	Подчеркнутый индивидуализм и независимость даже при предложении бескорыстной помощи близкими людьми, что часто маскирует неотработанность правильных реакций на помощь и из-за боязни (нежелания) принимать на себя моральные обязательства в связи с получением помощи					
A-30	Легкость впадения в депрессию при жизненных неудачах					
Сумма баллов по столбцам						
Итого по шкале А						

В Шкала сбора информации, планирования и принятия решения

№№ п/п	Описание симптома	Симптом ярко выражен - 3 балла	Симптом заметно выражен - 2 балла	Симптом слабо выражен - 1 балл	Симптом отсутст- вует - 0 баллов
В-1	Большое влияние на решения и планы оказывают изначальные представления, эмоции и сиюминутные желания				
В-2	В анализе ситуации учитываются не все влияющие на ситуацию факторы				
В-3	В анализе взаимодействия уже взятых в учет факторов рассматриваются не все связи и взаимодействия между факторами				
В-4	Используется упрощенный и сокращенный анализ уже принятых для анализа факторов и их взаимосвязей				
В-5	Те факторы и их связи, которые соответствуют начальной установке или сиюминутному эмоциональному состоянию, приобретают неоправданно завышенное влияние на конечное решение или выводы, а факторы и их связи, противоречащие начальной установке или сиюминутному эмоциональному состоянию, получают неоправданно заниженное влияние на конечное решение или выводы				
В-6	Слабый и неполный учет предыдущего опыта, как своего, так и опыта других людей				
В-7	Пренебрежительное отношение к советам по принципу "сами все знаем лучше вас" даже в ситуациях отсутствия опыта и знаний в рассматриваемом вопросе. Неумение выбрать полезное для себя из внешних советов				
В-8	Планирование будущего представлено фантазиями и туманными планами без учета реальности				
В-9	Объединяются несовместимые звенья как в планировании, так и в оценке ситуации				
В-10	Произвольное отбрасывание факторов и аргументов, которые могут привести к выводам, не соответствующим или даже противоречащим начальной установке или сиюминутному эмоциональному состоянию				
В-11	Незавершенность планов, обилие пропусков действий в планировании				
В-12	Значительные ошибки в планировании времени, необходимого, для выполнения тех или иных действий				
В-13	Ошибки в необходимой последовательности и взаимозависимости элементов плана				
В-14	Постоянные или частые попытки не принимать решений, откладывать решения на потом, "решил пока не решать"				
В-15	Неуверенность в своих силах, трудности в начинании новых, особенно длительных действий, боязнь "перейти Рубикон"				
В-16	Откладывание начала новых, не совсем стандартных и привычных дел "в долгий ящик"				
В-17	Трудности со сбором информации для хорошей готовности даже к неизбежному делу в ближайшем будущем				
В-18	Часто откладывает "на завтра" не являющиеся рутинными и привычными дела, даже небольшие и явно посильные				
В-19	Долгое предвкушение и обдумывание постоянно откладываемых, не входящих в рутину и привычку дел.				
Сумма баллов по столбцам					
Итого по шкале В					

С Шкала деятельности

№№ п/п	Описание симптома	Симптом ярко выражен - 3 балла	Симптом заметно выражен - 2 балла	Симптом слабо выражен - 1 балл	Симптом отсутст- вует - 0 баллов
C-1	Живет во многом сегодняшним днем, затрудняется в отдаленном планировании.				
C-2	Строго следует заданным, даже не очень логичным инструкциям и понятным, посильным требованиям.				
C-3	Предпочитает однообразную монотонную, хорошо освоенную деятельность				
C-4	Избегает принимать на себя руководство чем-либо (людьми или действиями) из-за нежелания нести ответственность за результаты даже своих действий и тем более за деятельность людей.				
C-5	Максимально возможное избегание риска				
C-6	Часто не видит существующей (или надвигающейся) опасности				
C-7	Не чувствует или ослаблено чувствует опасность, исходящую от других людей				
C-8	При коллективных действиях старается выбрать более пассивные и более легкие части общей работы				
C-9	Затрудняется построить межличностные взаимоотношения не только для взаимовыгодной деятельности, но и даже в случае возможности получения личной выгоды				
C-10	Ослаблено чувство обстановки, не замечает изменений обстановки или моральной атмосферы в коллективе при обсуждении или при выполнении действий				
C-11	Ригидность, негибкость мышления при изменяющихся обстоятельствах, при появлении новой информации				
C-12	С энтузиазмом начав новое дело, но убедившись, что оно требует затрат существенных умственных или физических (не монотонных) усилий и затрат, а то еще и требует преодоления препятствий, оставляет дело незаконченным				
Сумма баллов по столбцам					
Итого по шкале С					

D Вспомогательная шкала симптомов психастении

№№ п/п	Описание симптома	Симптом явно присут- ствует - 2 балла	Симптом присутствует частично – 1 балл	Симптом отсутствует - 0 баллов
D-1	Склонность к сомнениям и тревожным сомнениям (П.Б. Ганнушкин, 1933)			
D-2	Изначальная (базальная) тревога			
D-3	Дефензивность — (от лат. <i>defensio</i> — оборонять, защищать) — склонность человека при встрече с жизненными трудностями занимать избегающую или пассивно-оборонительную позицию.			
D-4	Периодически застревает в том или ином эмоциональном состоянии (эмоциональная вязкость, инертность, тугоподвижность, вялость)			
D-5	Раннимое самолюбие			
D-6	Чувство неполноценности			
Сумма баллов по столбцам				
Итого по шкале D				

5. Математическая обработка результатов тестирования

Тест состоит всего из 67 вопросов. Предложена формула для перехода от "сырых" баллов к итоговому результату:

$$И = 1,3 * 0,25 * A + 1,0 * 0,33 * B + 0,8 * 0,33 * C + 0,6 * 0,5 * D$$

где:

И – итоговый результат

первый сомножитель в каждом слагаемом – коэффициент важности шкалы;

второй сомножитель в каждом слагаемом – коэффициент приведения суммы "сырых" баллов по данной шкале к единому значению количества баллов (как будто максимальный балл по каждому вопросу в каждой шкале равен 1,0);

третий сомножитель в каждом слагаемом – сумма "сырых" баллов по данной шкале.

Соответственно, максимальный результат теста может достигать 70,2 итоговых баллов.

6. Использование теста DIT-M

Изначально понятно, что часть указанных симптомов входят также в клиническую картину явной олигофрении или иных видов задержки развития и требуется дифференцированный подход к диагностике этих состояний. Олигофрения и задержки умственного развития диагностируются несколько иными тестами.

Однако мы не включили в перечень многочисленных симптомы, которые хотя и могут указывать на инфантильность мышления и поведения, но чаще эти симптомы входят в симптомокомплексы и синдромы других психических или психологических отклонений. Например, трудности обучения, хотя и характерны для инфантилизма, но сами по себе являются синдромом, включающим много частных симптомов. Также не включен признак общей пассивности, что может быть просто признаком типа характера, темперамента, эмоционального фона.

Отметим, что основной особенностью теста (в отличие от многих типов известных и используемых тестов и вопросников) является невозможность объективного заполнения теста ни самим исследуемым, ни человеком, наблюдающим исследуемого короткое время, например, при психологическом/психическом обследовании. Заполнять приведенную анкету и, тем более, делать по ней выводы может только достаточно объективный человек, наблюдающий пациента долгое время в многочисленных ситуациях и обладающий некоторым уровнем специальных познаний (заполнять должен чаще всего учитель, а делать диагностические выводы – психолог (клинический психолог, патопсихолог) или психиатр).

Сам факт экспертного заполнения теста не является исключением. В качестве иных существующих и широко используемых в патопсихологии экспертных тестов можно привести Шкалу Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MARDS), Опросник информантов (родственников) о наличии когнитивных нарушений (KH) у пожилых (IQCODE. Informant questionnaire of cognitive decline in the elderly), Шкалу адаптивного поведения Вайнленд (S. Sparrow, D. Balla & D. Cicchetti. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). American Guidance Service, 1984) и другие.

Редкий родитель обладает необходимым уровнем объективности оценки своего ребенка и необходимым пониманием значения данной проверки. В силу этого трудно заполнять такую анкету, например, психологу по рассказам и оценкам родителей при своих весьма кратких наблюдениях ребенка, не проявляющих большое количество ситуаций, во множественности которых только и можно увидеть те или иные признаки инфантилизма или, наоборот, признаки его отсутствия. Предлагаемый тест является экспертным тестом (тестом, заполняемым экспертом), а потому в него не включены обычные при самозаполнении теста или опросника самим испытуемым шкалы лжи и достоверности.

Кроме этого по указанным причинам мы не стали объединять шкалы в единый список вопросов вперемешку разных шкал, разделяемых только при обработке ключами, содержащими номера вопросов, относящихся к той или иной шкале. Наоборот, мы сочли целесообразным явным образом разделить шкалы, чтобы дать возможность заполняющему тест эксперту лучше сосредоточиться на особенностях той или иной шкалы.

Можно добавить, что чем сложнее и важнее в общей оценке тестируемого данная шкала, тем более дифференцированная оценка состояния в ней предусмотрена. Так, наиболее весомая шкала А снабжена пятью степенями оценки, а последняя по своему весу в общей оценке состояния тестируемого шкала D – только тремя.

Понятно, что у большинства пациентов (испытуемых методом заполнения теста экспертом) практически никогда не встретятся не только все перечисленные симптомы, но и даже их большинство. Также изначально понятно, что каждому возрастному периоду адекватны только часть вопросов. Например, вопрос В-14 более адекватен старшим возрастам, а вопрос В-11 – младшим. Можно предположить, что для каждого возраста хорошо адекватными будут 35-45 вопросов из 67. Поэтому нами предположено относительно малое количество баллов, которые нужно набрать для диагностики инфантильности.

Обилие предложенных параметров позволяет проводить более дифференцированное диагностирование, чем просто установление наличия или отсутствия факта инфантилизма. Полагаем, что можно предложить следующие границы оценок:

Пограничное состояние – 15-24 баллов;

Инфантильность I степени (наиболее легкая степень) – 25-34 баллов;

Инфантильность II степени (средняя степень) – 35 - 44 баллов;

Инфантильность III степени (весьма яркое выражение инфантильности) – 45 и более баллов.

7. Испытания теста DIT-M. Его дальнейшее использование

Испытания теста DIT-M проведены на весьма небольшой, нерепрезентативной группе подростков. Группа состояла из 42 тестируемых из

четырёх классов – двух четвертых и двух шестых классов. Тесты заполнялись соответственно четырьмя классными руководителями (по 9-12 учеников из каждого класса). Эти испытания показали достаточно высокие как валидность, так и надёжность теста, проверяемые по характеристикам, данным учителями тестируемым ученикам до заполнения тестов учителями. Испытания ни в коем случае нельзя считать завершёнными в связи с малостью группы, на которой эти испытания проводились. Поэтому первой задачей по продвижению теста и его использованию является продолжение его использования в испытательном, проверочном режиме со сравнением результатов диагностики при использовании теста DIT с экспертными заключениями о состоянии и уровне инфантильности проверяемых этим тестом.

Заметим также, что при испытании теста мы столкнулись с заметным количеством случаев, когда основным признаком, выпирающим во всех других классификациях признаков инфантилизма – эгоцентризм – не был не только ведущей характеристикой испытуемого, но и даже иногда не был сколь-нибудь заметной характеристикой человека. В этих случаях диагноз инфантилизма скорее следовал из недостаточных умений анализа обстановки и недостаточных возможностей принятия решений испытуемым при неплохих показателях обучаемости, что скорее подтверждает взгляд исследователей о том, что часто инфантилизм чаще, чем можно было бы предположить, следует из скрытой формы олигофрении или из диагноза ММД.

Литература:

1. Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. М.: «Север», 1933.
2. Гиляровский В.А. Психиатрия. М.: Медгиз, 1954
3. Гуревич М.О. Психопатология детского возраста. М.: Госмедиздат, 1932.
4. Елисеев К. Инфантильность: тропинка в детство или путь в могилу. 23.06.2013. [электронный ресурс]. URL: <https://eot-leningrad.livejournal.com/9354.html> (дата обращения: 23.12.2018)
5. Инфантильный ребенок в школе. [электронный ресурс]. URL <http://shishkinily.narod.ru/infant.html> (дата обращения: 23.12.2018)
6. Крепелин Э. Введение в психиатрическую клинику. М.: "Бином. Лаборатория знаний", 2009.
7. Макушкин Е.В. и др., Клинические рекомендации по диагностике и лечению инфантилизма у несовершеннолетних. М.: 2015 [электронный ресурс]. URL <https://psychiatr.ru/download/2247?view=1&name=KlinRek2.pdf> (дата обращения: 23.12.2018)
8. Первый В.С. и др. Психиатрический словарь. Ростов-на-Дону, "Феникс", 2013
9. Фрейд З. Очерки по психологии сексуальности. М.: «Азбука», 2014.
10. Что такое инфантильность – признаки, виды, что такое инфантилизм у мужчин, женщин? [электронный ресурс]. URL: <http://kak-bog.ru/chto-takoe-infantilnost-priznaki-vidy-chto-takoe-infantilizm-u-muzhchin-zhenshchin> (дата обращения: 23.12.2018)
11. Юнг К. Конфликты детской души. М.: "КАНОН+", 1997.

Каландарова Амина Нуруллаевна

Канд. мед. наук, Нукусский филиал Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

Арипова Тамара Уктамовна

Доктор мед. наук, академик Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ У ЖЕНЩИН В КАРАКАЛПАКСТАНЕ

Kalandarova A.N.

*Candidate of Medicine
Nukus Branch Institute human immunology
and genomics Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan*

Aripova T.U.

*Doctor of Medicine, Academician
Institute human immunology
and genomics Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan*

TO THE QUESTION OF THE EFFICIENCY OF IMMUNOCORRINGING THERAPY IN CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA IN WOMEN IN KARAKALPAKSTAN

Аннотация: Изучены результаты комплексного обследования и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) у 64 женщин. Проведено исследование по изучению уровня параметров клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ и CD95+) в динамике лечения. Выявлено, что выраженность иммунологических нарушений соотносима с характером патологических изменений в цервикальной интраэпителиальной ткани, что свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез CIN. Иммунокоррекцию проводили с использованием препарата «Биофлазид» в комплексной терапии. Полученные данные подтверждают эффективность применения «Биофлазида» в комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы.

Summary: The results of a comprehensive examination and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in 64 women have been studied. A study was conducted to study the level of cellular immunity parameters (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD25 + and CD95 +) in the dynamics of treatment. It was revealed that the severity of immunological disorders is correlated with the nature of pathological changes in cervical intraepithelial tissue, which indicates the involvement of the immune system in the pathogenesis of CIN. Immunocorrection was performed using the "Bioflazid" preparation in complex therapy. The data obtained confirm the effectiveness of the use of "Bioflazid" in complex treatment, with which there is a positive trend not only in clinical indicators, but also in parameters of the immune system.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, иммунитет, иммунокоррекция, цитокины.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, immunity, immunocorrection, cytokines.

Вопрос охраны здоровья женщин для любого государства остается одним из наиболее приоритетных и стратегически важных задач современности. В структуре гинекологических заболеваний патология шейки матки составляет 15-40% [1, с.137; 3, с.95]. Самой распространённой причиной возникновения патологических состояний шейки матки являются инфекционные процессы, сопровождающиеся длительной персистенцией возбудителя в генитальном тракте [1, с.139]. Воспалительные заболевания чрезвычайно неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин [4, с.52; 6, с.75].

Патология шейки матки – одна из серьезнейших проблем визуальной локализации наряду с патологией грудных желез у женщин. По определению, она должна быть хорошо диагностируемой и высоко курабельной патологией, однако сегодня существует масса трудностей в области своевременной диагностики. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), или дисплазия шейки матки (ДШМ) – процесс статистически малоконтролируемый и нет достоверных сведений о точной цифре заболеваемости различной степени этой патологии.

В 80-е годы XX века в разных странах применялись различные классификации цервикальных неоплазий, что приводило к разноречивости результатов в разных клиниках мира. В последние годы широкое распространение приобретает оценка атипичных эпителиальных мазков по системе Terminology Bethesda Systems-TBS предложенная в 1988 году [13, с.160].

Диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий всегда была в центре внимания исследователей, так как от правильной диагностики зависело не только лечение, но и прогноз течения заболевания [3, с.94]. Долгие годы основным методом диагностики были цитологические исследования, которые были признаны экспертами ВОЗ [4, с.51; 15, с.215]. Но за последние годы были предложены и предлагаются

все новые методы определения CIN [9, с.18; 13, с.159].

Отметим, что за последнее десятилетие отмечается резкое сокращение сроков до возникновения инвазивного РШМ, что обусловлено всплеском инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование и т.д.), а также множеством стрессогенных факторов. Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительно предраковым состоянием, а большие, у которых ее диагностируют, относятся к группе высокого риска развития РШМ. Однако, несмотря на большое количество предлагаемых с этой целью средств, пока нет препарата, обеспечивающего стойкий иммуномодулирующий эффект.

Цель исследования: провести сравнительный анализ параметров клеточного иммунитета у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки, ассоциированными с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 64 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом ЦИН средней и тяжелой степени, ассоциированных с ВПЧ. Всем пациенткам проводилось расширенное кольпоскопическое, цитологическое, морфологическое исследование биопсии шейки матки и удаленного конуса шейки при радиоволновой эксцизии, ПЦР обследование на хламидийную, микоплазменную, цитомегаловирусную инфекцию, генитальный герпес и ВПЧ. Определяли вирусную нагрузку методом количественного анализа на содержание фрагмента ДНК ВПЧ. Все пациентки обследованы в соответствии с клиническими протоколами наблюдения.

Обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 31 женщина, получавшие только базисное лечение, 2-ю группу составили 33 женщины, к базисной терапии

которых был включен препарат «Биофлазид» (производитель ООО «Naturex», респ. Узбекистан). «Биофлазид» назначали per os начиная с 15-20 капель в сутки, повышая дозировку до 30 капель в сутки в три приема. У пациенток основной группы проводилось также локальное лечение «Биофлазидом» в виде аппликаций и влажальных ванночек. Для приготовления ванночек 1,5 мл препарата разводили в 10 мл физиологического раствора. Курс лечения 4 недели.

Контрольную группу составили 24 практически здоровых женщин. Иммунологические исследования проводились путем изучения содержания цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α и ИФН γ) методом ИФА (тест-системы АО «Вектор Бест», РФ) и количественного содержания лимфоцитов с

фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25 и CD95 с помощью моноклональных антител серии LT (ТОО, «Сорбент», РФ). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ. Эффективность предложенного лечения оценивали путем сравнительного анализа клинико-инструментально-лабораторных данных.

Результаты и обсуждение

Из анамнеза было выяснено, что у 48 пациенток ранее не было беременностей, у 18 женщин не было родов. Сопутствующая гинекологическая патология (нарушение менструального цикла, гиперандрогения или хронический сальпингоофорит) выявлены у 37,3% обследованных женщин (рис.1).



Рис.1. Анамнестические данные обследованных женщин, (%)

Ввиду того, что наличие ИППП и условно-патогенной флоры является одним из кофакторов ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, было проведено исследование вагинального содержимого (метод ПЦР). Изменение биотопа отмечено у 71,9% пациенток, в том числе значительные изменения соответственно выявлены у 18,8% женщин. Определение ДНК вируса папилломы человека методом ПЦР позволило обнаружить ВПЧ 16-го типа у большинства обследованных (81,3%), ВПЧ 18-го типа диагностировался реже (37,5%).

Инфицирование вирусом простого герпеса наблюдалось в 34,4% случаев. Впервые наличие ВПЧ было диагностировано у 78,6% женщин. У большинства пациенток хронический цервицит сочетался с патологией влагалища: клинически выраженные проявления вульвовагинита диагностированы у 71,9% пациенток.

Проведенные исследования по изучению уровня иммунокомпетентных клеток показали, что количественное содержание общего пула Т-лимфоцитов у пациенток с CIN было достоверно сниженным ($P < 0,01$) (Рис.2).

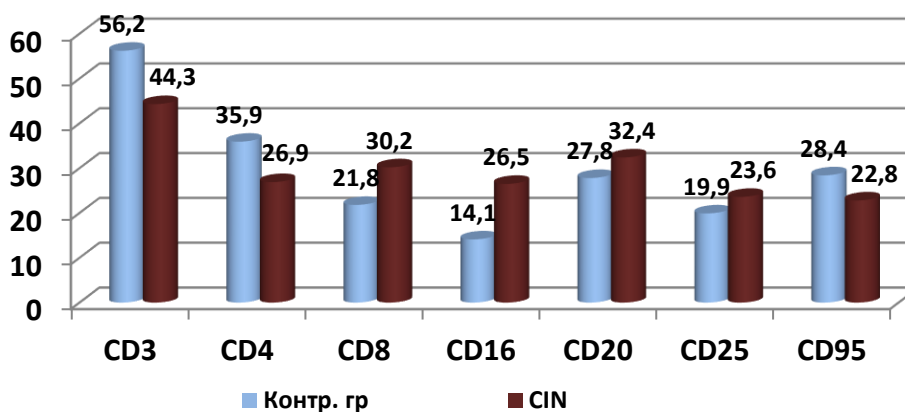


Рис.2. Параметры клеточного иммунитета у обследованных женщин, %

Анализ субпопуляционного состава у этих пациенток выявил, что уровень CD4⁺- лимфоцитов был в 1,17 ниже контрольных значений, а число CD8⁺-клеток было в 1,3 раза выше, чем у женщин контрольной группы (P<0,01). Уровень лимфоцитов с маркером CD20 был достоверно повышен по сравнению с данными контрольной группы (P<0,05). У женщин с CIN наблюдалась активация CD25⁺-клеток (P<0,01). Увеличение числа лимфоцитов, несущих рецептор для IL-2 (CD25⁺), и уровня секреции IL-2 у больных с CIN следует рассматривать как адаптационную реакцию со стороны организма на течение заболевания.

Процессы апоптоза играют значительную роль в регуляции иммунного ответа [7,с.49;8,с.18]. Подавление апоптической смерти клеток может быть возможным фактором, повышающим пролиферацию лимфоцитов [2,с.670].

В наших исследованиях выявлено достоверное снижение содержания CD95⁺- лимфоцитов у женщин с CIN в отличие от показателей женщин контрольной группы (P<0,01). Известно, что при контакте из НК-клетки в клетку-мишень поступают сигнальные молекулы, включающие процесс её апоптоза (Ярилин, 1999) т.е. выявленный в данном исследовании сниженный уровень CD95⁺ может быть обусловлен, помимо прочих факторов, и повышенным содержанием естественных киллеров. Нами выявлено значительное снижение способности клеток крови отвечать продукцией интерферона в ответ на воздействие индукторов, что свидетельствует о наличии продолжительного периода гипореактивности - отличительной черты тяжелого хронического воспалительного процесса у большинства обследованных нами пациенток (табл.1).

Таблица 1

**УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН,
(M±M, ПКГ/МЛ)**

Цитокины, Пкг/мл	Контр. гр. n=24	CIN I n=23	CIN II n=13	CIN III n=8
IL-2	12,3 ± 1,0	16,7± 2,1*	28,4± 2,7*	73,5± 3,6*
IL-6	18,2 ± 1,7	34,3± 2,2*	42,6± 2,5*	59,7 ± 2,7*
TNFα	28,6 ± 2,1	35,5± 2,2	72,3± 3,3*	95,2 ± 5,3*
IFN- γ	27,6±2,1	18,3±0,5	1,70±0,03*	1,37±0,27*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)

В проведенном исследовании нами установлено, что показатели цитокинового статуса у большинства пациенток с CIN были нарушены более существенно, чем показатели клеточного иммунитета. Так, IFN-γ практически не определялся у женщин CIN II и III, при этом частота выявления INF-γ составляла всего 12%.

Дефицит продукции IFN-γ может иметь серьезные последствия при прогрессировании CIN у женщин, т.к. система интерферона может блокировать пролиферацию вирусинфицированных клеток и одновременно настроить практически все звенья иммунитета на элиминацию возбудителя.

Известно, что TNF-α является плурипотентным цитокином, который, в основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет важнейшие функции. В период запуска воспаления он активирует эндотелий, повышает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, активирует лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов, обладающих синергидным с TNF-α действием: IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ, GM-CSF [8,с.18]. При этом IL-1β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез цитокинов, повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность.

Как показали наши исследования, уровень провоспалительных цитокинов у женщин с CIN был достоверно выше значений контрольной группы (табл.1). Так, уровень фактора некроза опухоли у женщин с CIN II был в 2,5 раза выше значений у женщин, составивших контрольную группу (P<0,001), тогда как у женщин с CIN III это значение было повышенным более, чем в 3 раза (P<0,001). Необходимо отметить, что у женщин с подозрением на CIN наблюдалось некоторое повышение уровня TNFα. Развитие предраковых изменений цервикального эпителия связано с максимальной цитотоксической активностью макрофагов, что проявляется повышенным содержанием TNFα.

Изучение синтеза IL-2 показало его достоверное повышение у женщин с подозрением на CIN. Как показали исследования, при CIN II уровень IL-2 повышался в 1,8 раза (P<0,001), а у пациенток с диагнозом CIN III этот показатель был увеличенным в 5,3 раза. По данным литературы, участие IL-2 одинаково важно как для индукции специфических Т-киллеров, так и для активации неспецифических механизмов противоопухолевой защиты [5,с.81;6,с.73;13,с.160].

Сывороточное содержание IL-6 у женщин с CIN было также повышенным. Однако резкое повышение наблюдалось у пациенток с CIN III (P<0,001). Выявленные изменения свидетельствуют о выраженной активации цитокинового звена противоопухолевого иммунитета при CIN II-III. Известно, что TNF-α

является пллорипотентным цитокином, который в основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет важнейшие функции. В период запуска воспаления он активирует эндотелий, повышает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, активирует лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов, обладающих синергидным с TNF- α действием [9,с.18]. Повышенный уровень IL-6 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями. Следовательно, по уровню TNF- α , IL-6 и IL-2 можно косвенно судить об активности воспалительного процесса в целом.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что у женщин с CIN при изменённой активности субпопуляционного состава клеточного звена иммунной системы выявляется гиперактивация одних цитокинов и снижение продукции или отсутствие других. Депрессия Т-клеточного звена иммунитета, анергия антиген-презентирующих клеток в комплексе со сниженной продукцией цитокина является, по-видимому, основным патогенетическим фактором в клиническом течении CIN.

Результаты показали, что изменения общей иммунореактивности проявлялись в умеренном снижении числа эффекторных лимфоцитов, что может быть обусловлено вирусной инфекцией. Гормональные нарушения репродуктивной системы, по-видимому, не влияли на отличия групп, так как встречались с одинаковой частотой. Но в группе с CIN II-III чаще наблюдали изменения щитовидной железы. Возможно, это также влияло на изменения общего иммунного ответа. На фоне снижения общей иммунореактивности, особенно эффекторного звена, облегчается инфицирование

патогенными микроорганизмами. В свою очередь, их воздействие на клетки слизистой оболочки, синтезирующие цитокины, может истощать функциональные возможности этих клеток при длительном течении заболевания.

Таким образом, одним из звеньев патогенеза плоскоклеточного интраэпителиального поражения является повреждение иммунного аппарата слизистой оболочки шейки матки, что обуславливает функциональную дискоординацию клеточного обновления и способствует развитию и прогрессированию предопухолевых структурных изменений слизистой оболочки шейки матки.

Проведенные нами исследования показали наличие изменений в состоянии иммунитета у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Таким образом, выраженность иммунологических нарушений соотносима с характером патологических изменений в цервикальной интраэпителиальной ткани. Поскольку важную роль в формировании противоопухолевого иммунитета играют лимфоциты субпопуляционного состава, то изменение их уровня по мере усугубления клинических проявлений свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез CIN. В этой связи можно полагать, что особенности функционирования иммунной системы могут играть существенную роль в обеспечении предрасположенности, либо устойчивости к злокачественным новообразованиям. В динамике базисного лечения с использованием гормоно- и противовирусной терапии в течение 4-х недель наблюдалась положительная динамика клинико-иммунологических параметров. Однако эти изменения не достигли уровня данных контрольной группы (табл.2).

Таблица 2

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН, (M \pm M),%

Показатели	Контр. гр., n=24	Исходные данные	Женщины с CIN	
			Базисная терапия	Базисная терапия + Биофлазид
CD3+,%	56,2 \pm 1,2	44,3 \pm 0,7*	51,6 \pm 1,0* ^	55,8 \pm 1,2**
CD4+,%	35,9 \pm 0,7	26,9 \pm 0,8*	31,9 \pm 0,9* ^	34,5 \pm 0,7**
CD8+,%	21,8 \pm 1,1	30,2 \pm 0,7*	26,8 \pm 1,1* ^	24,9 \pm 1,1**
CD16+,%	14,1 \pm 1,6	26,5 \pm 1,2*	20,3 \pm 1,2* ^	16,1 \pm 1,6**
CD20+,%	27,8 \pm 1,0	32,4 \pm 0,9*	32,4 \pm 0,9* ^	27,6 \pm 1,0**
CD25+,%	16,9 \pm 0,8	23,6 \pm 0,5*	29,8 \pm 1,0* ^	20,9 \pm 0,8**
CD95+,%	28,4 \pm 1,1	22,8 \pm 1,2*	25,3 \pm 0,9* ^	27,4 \pm 1,1**
IL-2, пг/мл	12,3 \pm 1,0	28,4 \pm 2,7*	26,4 \pm 2,4*^	18,4 \pm 2,1**
IL-6, пг/мл	18,2 \pm 1,7	42,6 \pm 2,5*	39,7 \pm 2,2*^	22,6 \pm 2,1**
TNF α , пг/мл	28,6 \pm 2,1	72,3 \pm 3,3*	67,4 \pm 3,0*^	42,3 \pm 2,4**
IFN- γ , пг/мл	27,6 \pm 2,1	1,70 \pm 0,03*	1,70 \pm 0,03*^	17,0 \pm 0,9**

Примечание: * достоверно по отношению к контрольной группе

^ Значение достоверно по отношению к исходной группе, (P<0,05-0,001)

В группе женщин, которые получали «Биофлазид», достоверно повысилось число CD3+ клеток ($P < 0,05$), Т-хелперов /индукторов ($P < 0,01$) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов ($P < 0,01$), а уровень киллерной активности достоверно снизился ($P < 0,01$). Нормализовалось содержание лимфоцитов с активационными маркерами ($P < 0,01$). У женщин с CIN I выявлено достоверное повышение в 10 раз содержания IFN- γ в сыворотке крови, ($P > 0,05$).

Исследование влияния «Биофлазида» на концентрацию IFN- α показало достоверное динамическое увеличение его продукции в сыворотке крови от исходных данных ($P < 0,05$), достигая показатель группы контроля, концентрация IFN- α имела динамическое достоверное снижение в 3,3 раза к концу лечения. У женщин с CIN II-III на фоне терапии «Биофлазидом» произошли интересные сдвиги в системе цитокинов. Так, под влиянием «Биофлазида» содержание IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови имело достоверное динамическое повышение, достигая к концу лечения показателей группы контроля.

Известно, что TNF продуцируется преимущественно нормальным цервикальным эпителием [10,с.277], в то время как в образцах CIN I - III степени его практически нет. Высокий уровень продукции TNF нами был выявлен в ряде образцов цервикальной слизи у женщин с CIN с интенсивным апоптозом, что подтверждает важную роль этого фактора в индукции программированной гибели клеток [12,с.388]. Изучение влияния «Биофлазида» на содержание TNF- α показало выраженное его снижение в крови, ($P < 0,05$).

«Биофлазид» оказывает сложное и многогранное действие на иммунную систему. Так как развитие любого иммунного ответа начинается с клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а цитокины, продуцируемые моноцитами/макрофагами, обладают плейотропным эффектом, то усиление под влиянием «Биофлазида» их функциональной активности ведет к активации и клеточного, и гуморального иммунитета. Использование «Биофлазида» в качестве иммуномодулирующей терапии в лечении папилломавирусной инфекции повышает сбалансированность клеточного звена иммунной системы и продукции IFN клетками. Полученные нами данные являются подтверждением доказательств, указывающих на то, что различные цитокины, особенно TNF, IL-1 β , INF- α и γ , могут играть роль в контроле роста ВПЧ-инфицированных клеток и персистенции вируса, при этом развитие заболевания и/или неопластических процессов могут быть связаны с уходом от этих механизмов. Так как эпителиальная клетка способна продуцировать эти цитокины (за исключением INF- γ), предполагается, что цитокины выполняют аутокринную функцию в регуляции роста ВПЧ-инфицированных кератиноцитов [15,с.220]. Необходимо отметить,

что цитокины продуцируются множеством клеток, включая макрофаги, Т-клетки и натуральные клетки. Так, в частности, показано снижение лизиса ВПЧ-инфицированных кератиноцитов натуральными клетками у больных с плоскоклеточными интраэпителиальными повреждениями или карциномой [12,с.390, 13,с.160].

Заключение. Результаты настоящего исследования показывают, что терапия «Биофлазидом» обеспечивает восстановление и поддержание на стабильно высоком уровне функциональной активности основных систем противовирусной защиты - системы интерферона и цитотоксических лимфоцитов у женщин с CIN, ассоциированных с ВПЧ. Этим обстоятельством можно объяснить длительное терапевтическое действие «Биофлазида» после курса лечения, достоверное повышение качества жизни пациентов, восстановление активности по Th1-типу иммунного ответа, который очень важен для противодействия организма внутриклеточной вирусной инфекции. Полученные нами результаты о влиянии «Биофлазида» на интерфероновый статус и цитокиновый профиль позволяют во многом объяснить выявленную нами высокую клиническую эффективность «Биофлазида» в терапии интраэпителиальных поражений шейки матки при ВПЧ-инфекции.

Для достижения хороших результатов важно соблюдение дозировок и продолжительности лечения. Как было отмечено выше, наиболее опасной с точки зрения прогрессирования дисплазии является персистенция ВПЧ, при которой вирус встраивается в геном эпителиальной клетки. Противовирусное действие при этом должно продолжаться несколько месяцев, чтобы захватить несколько циклов полного обновления эпителия. Известно, что 57% CIN I спонтанно регрессируют («проходят сами»), 32% сохраняются в виде CIN I в течение длительного времени, 11% прогрессируют в CIN II, CIN III, и только 0,5% — в инвазивную карциному. В отличие от слабой дисплазии, CIN III превращается в инвазивный рак в 12% случаев в течение 2-х лет, а регрессирует довольно редко [1,с.140;3,с.95]. Отсутствие инфекционных агентов в биотопе влагалища через 3 мес констатировано у 78,1% пациенток 1-й группы и 82,1% — 2-й группы. Неблагоприятных и побочных эффектов во время лечения зафиксировано не было, все пациентки в полном объеме завершили исследование.

Таким образом, поиск новых подходов к лечению больных с патологией шейки матки, ассоциированной с различной инфекцией, в последние годы продолжает оставаться актуальным. Полученные данные подтверждают эффективность применения «Биофлазида» в комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян, Л.А. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова и др. // *Практ. онкогинекология: избранные лекции* / под ред. А.Ф. Урманчеевой СПб., 2008. С. 136-141.
2. Бережной А.Е. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы / А.Е. Бережной, Н.В. Гнучев, Г.П. Георгиев и др. // *опросы онкологии*. 2008. - Т. 54, №6. - С.669-683.
3. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазий шейки матки: Обзор // *Журнал акушерства, женских болезней*. - СПб, 2007. - № 2. - С.91-97.
4. Манухин И. Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // *Акушерство и Гинекология*, 2006. — Прил. С.51-56.
5. Мусеридзе Н.Г., Джугели М.К., Бурхадзе Г.М. Иммуногистохимические особенности при различной степени железистой интраэпителиальной неоплазии шейки матки// *V съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда*. - Ташкент, 2008. - С.81.
6. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция// *Акушерство и гинекология*. 2007. - № 5. - С. 73-76.
7. Роговская С.И. Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // *Гинеколог* — 2005.- №4. С. 48-51.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических инфекциях органов репродуктивной системы // *Акушерство и гинекология*, прил. — 2006. — С. 17-23.
9. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. М.: Триада-Х; 2001.с.17-20
10. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int. J. Cancer*. 2001; 92(2): 276-84.
11. Petry K.U., Schmidt D., Scherbring S., Luyten A., Reinecke-Lüthge A., Bergeron C. et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol. Oncol*. 2011; 121(3): 505-9.
12. Reuschenbach M., Seiz M., von Knebel Doeberitz C., Vinokurova S., Duwe A., Ridder R. et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16INK4a and Ki67 in epithelial cells. *Int. J. Cancer*. 2012; 130(2): 388-94.
13. Schmidt D., Bergeron C., Denton K.J., Ridder R.; European CINtec Cytology Study Group. p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol*. 2011; 119(3): 158-166.
14. Waldstrøm M., Christensen R.K., Ørnkov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol*. 2013; 121: 136-145.
15. Zaravinos A., Mamas I.N., Sourvinos G., Spandidos D.A. Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). *Int. J. Biol. Markers*. 2009; 24(4): 215-222.

УДК 616.314 – 089.29 – 633. 001.54

*Глазунов О.А.**д.мед.н.**Рабовіл М.І.**к.мед.н.**Глазунов О.О.**Державна установа «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»***СПОСІБ ОБ'ЄМНОГО МОДЕЛЮВАННЯ БАЗИСІВ ПОВНИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ ЗА ДОПОМОГОЮ УДОСКОНАЛЕНОГО ОКЛЮДАТОРА І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ***Glazunov O. A.**Doctor of medicine**Rabovil M. I.**candidate of medical Sciences**Glazunov O.O.**State Establishment «Dnipropetrovsk
Medikal Academy of the MH of Ukraine»***METHOD OF THREE-DIMENSIONAL MODELING OF THE BASES OF COMPLETE REMOVABLE DENTURES WITH IMPROVED OCCLUDATOR AND EFFICIENCY OF ITS APPLICATION**

Аннотация: Спосіб полягає у тому що, для підвищення точності виготовлення повних знімних протезів, моделювання їх базисів проводять за допомогою рухомих рамок удосконаленого оклюдатора, до

яких закріплюють частини контрформи поверхонь «подвійного відбитка» які відливають у формі – футляр, які утворюють знімні полукожухи у зімкнутому стані.

Проведено порівняльні клінічні дослідження жувальної ефективності (Е) і жувального індексу (І) у 55-ти хворих з функціональним (основна група) і 55-ти хворих з довільним моделюванням (без оклюдатора) базисів протезів в день здачі протезів через 1 тиждень, 1,3-4 міс. і 1 рік користування протезами. Вік пацієнтів становив від 51 - 81 року, при цьому переважають хворі 61-70 років. Кращі результати спостерігали у хворих основної групи переважно з III – II типом атрофії щелеп по Шедеру – Келеру: Е у них був більше на 4,5 %, а І – на 2,9 мг/с через 3-4 міс. ($p < 0,05$) і відповідно на 4,8 % і 3,5 мг/с через 1 рік користування протезами ($p < 0,01$).

Через 3-4 міс. користування протезами слизова оболонка протезного ложа була без змін в 74,5 % випадках на верхню і в 80 % – на нижню щелепи, а в контрольній групі – відповідно в 36,4 % і 54,5 % випадків.

Об'єм воскових конструкцій протезів (контрольна група) у всіх випадках був більше «подвійного відбитка»: на верхню щелепу на $2,8 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$), на нижню – на $3,5 \text{ мм}^3$ більше ($p < 0,001$).

Хронометраж часу показав, що на відливку контрформ усіх поверхонь «подвійного відбитка» за допомогою удосконаленого оклюдатора зубний технік витрачав на 14,11 хв. менше ($p < 0,001$).

Abstract: The method consists in the fact that, to improve the accuracy of the manufacture of complete removable dentures, modeling of their bases is carried out with the help of movable frames of an improved okludator, to which the parts of the counterforms of the surfaces of the "double impression" are molded in the form of a case that form removable half-casts in a closed state.

Comparative clinical study of masticatory efficiency (E) and chewing index (I) 55 patients with functional (the main group) and 55 patients with arbitrary simulation (without occludator) of the bases of the dentures on the day of delivery of the prosthesis after 1 week, 1,3-4 months. And 1 year of using prostheses. The age of patients ranged from 51 - 81 years, with the predominant patients 61-70 years. The best results were observed in patients of the main group mainly with type III – II atrophy of the jaws by Sheder – Keller: E they had more by 4.5 %, and I – by 2.9 mg/s after 3-4 months. ($p < 0.05$) and respectively 4.8 % and 3.5 mg/s after 1 year of use of prostheses ($p < 0.01$).

After 3-4 months. the use of prostheses the mucous membrane of the prosthetic bed was unchanged in 74.5 % of cases on the upper and 80 % – on the lower jaw, and in the control group – respectively in 36.4 % and 54.5 % of cases.

The volume of wax prosthesis structures (control group) in all cases was greater than the "double impression": on the upper jaw by $2,8 \text{ mm}^3$ ($p < 0.05$), on the lower – by 3.5 mm^3 more ($p < 0.001$).

Duration of time found that casting conform all surfaces "dual print" with the help of the advanced dental technician occludator spent by 14.11 min less ($p < 0.001$).

Ключові слова: повні знімні протези, об'ємне моделювання базисів, удосконалений оклюдатор, ефективність здійснення.

Key words: complete removable dentures, volumetric basis simulation, Improved oculizer, efficiency of implementation.

Ефективність ортопедичного лікування хворих з повної відсутності зубів на щелепах повними знімними протезами у визначний ступінь залежить від форми зовнішньої поверхні їх базисів [7,11].

Формування базисів повних знімних протезів здійснюється шляхом отримання функціональних відбитків і об'ємним моделюванням їх базисів довільним або функціональним способами.

Звичайні методи отримання функціональних відбитків не передбачають оформлення зовнішньої поверхні базису, тому величина і форма протезу не відповідає рельєфу оточуючих тканин протетичного простору.

Існуючи методи об'ємного (функціонального) моделювання можна розділити на чотири групи: 1) оформлення периферії відбитків проводиться до визначення центральної оклюзії [16]; 2) моделюють зовнішні поверхні при визначенні центральної оклюзії, застосовуючи ложки-базиси виготовлені по функціональним відбиткам [4,15]; 3) оформлюють зовнішні поверхні воскових базисів на етапі перевірки конструкції протезів [11,12]; 4) остаточні моделювання базисів проводять за

допомогою швидкотвердіючої пластмаси при здачі протезів [6].

Слід відмітити, що перераховані вище методи об'ємного (функціонального) моделювання суперечливі і проводяться вони на різних етапах протезування, а отже в різних фізіологічних станах м'яких тканин і мускулатури протетичного простору. Відомо, що мускулатура і м'які тканини, які прилучені до країв і до зовнішніх поверхонь протезів, в функціональному відношенні єдині [2]. Тому одержання функціонального відбитку протезного ложа з урахуванням «зони м'язової рівноваги» (так званий «подвійний відбиток») повинно проводитися одночасово.

Відоме довільне моделювання базисів повних знімних протезів [14], який полягає в тому, що в лабораторії після загіпсовки моделей з «подвійним відбитком» в оклюдатор з його поверхонь отримують контрформи, за допомогою яких, шляхом складання їх навколо моделей, контролюють правильність формування зубних рядів в протезах, а заливанням рідкого воску між контрформой і восковим базисом моделюють його форму.

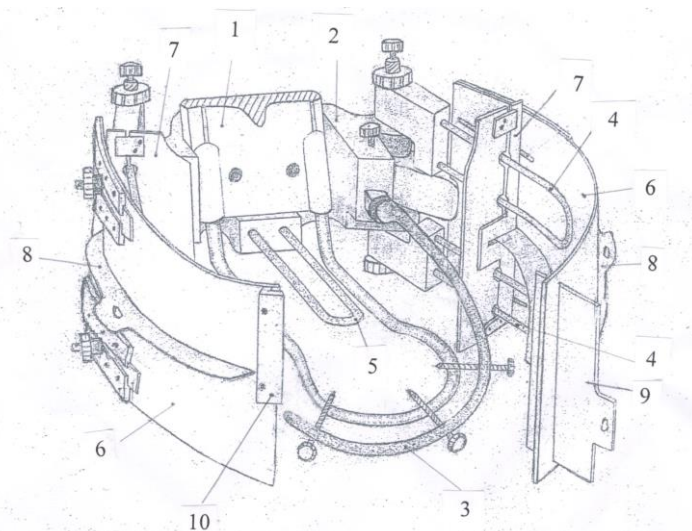
Однак, при роботі з частинами контрформи порушуються точність відтворення об'єму «подвійного відбитка» поскільки вони не фіксовані навколо моделей.

З метою підвищення точності виготовлення повних знімних протезів нами розроблений спосіб об'ємного (функціонального) моделювання базисів протезів і оклюдатор для його здійснення (пріорітетна справа № U201902597 від 18.03.2019 р.).

Запропонований нами спосіб об'ємного моделювання базисів повних знімних протезів відрізняється тим що, після загіпсовки моделей з «подвійним відбитком» в удосконаленому оклюдаторі, формування зубних рядів і об'ємне моделювання базисів знімних зубних протезів проводять за допомогою рухомих рамок до яких закріплюють частини контрформи, які відливають у формі – футляр, які утворюють знімні полукожухи у зімкнутому стані та встановлюють їх навколо моделей з можливістю їх фіксації в первісному положенні.

Удосконалений нами оклюдатор для здійснення способу об'ємного моделювання

базисів повних знімних протезів (мал. 1), відрізняється тим, що він забезпечений закріпленням на задній стінці кронштейном з вушками і виступом, додатковою плоскою рамою, встановленою з можливістю поздовжнього переміщення і фіксації в кронштейні, дугоподібними рамами і знімними полукожухами, шарнірно встановленими в вушках, двома знімними вертикальними обмежувальними пластинами, встановленими з можливістю поздовжнього переміщення і фіксації в прорізах знімних полукожухів, вертикальної і двома горизонтальними розділовими пластинами, встановленими в прорізах полукожухів, і розміщеним в виступі кронштейна дугоподібним стрижнем з трьома установочними гвинтами, розташованими в одній площині з горизонтальними пластинами, причому в замкнутому положенні полукожухів вертикальна розділова пластина і середній регулювальний гвинт дугоподібного стрижня розташовані в одній вертикальній площині.



Мал. 1. Оклюдатор для моделювання базисів повних знімних протезів:

1 – задня стінка нижньої рами оклюдатора; 2 – кронштейн; 3 – дугоподібний стрижень; 4 – дугоподібні рами; 5 – плоска рама; 6 – знімні полукожухи; 7 – вертикальні обмежувальні пластини; 8 – горизонтальні розділові пластини; 9 – вертикальна розділова пластина; 10 – пружинна пластина для фіксації напівкожухів.

Завдання цієї роботи – вивчити ефективність запропонованого нами способу шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень виготовлених протезів, а також лабораторного вивчення точності відображення об'єму «подвійного відбитку» і хронометражу часу на його виконання.

Матеріал і методика. Проведено протезування 55 хворих за допомогою запропонованого нами способу (основна група) і 55 хворих за допомогою довільного моделювання базисів (контрольна група). Вік пацієнтів становив від 51 до 81 року, при цьому переважають хворі 61-70 років. Пацієнти обох груп були розділені на 2 підгрупи: 1-а – зі сприятливими умовами для

протезування (I- II і I, IV типи атрофії щелеп по Шредеру – Келеру – 40 хворих); 2-а - з несприятливими умовами для протезування (II-III і II -III типи атрофії щелеп – 70 хворих). Функціональні відбитки у хворих контрольної групи отримали по методиці А.С. Щербакова [13]. Постановку зубів всім хворим проводили по оклюзійним матрицям, виготовлених за допомогою розробленого нами способу і пристрою для його здійснення[1]. Для порівняльної оцінки клінічної ефективності повних знімних протезів вивчали їх жувальну ефективність (Е) по І.С. Рубінову з обчисленням жувального індексу (І) по В.А.Кондрашову [3] в день накладення протезів, а

також через 1 тиждень, 1, 3-4 міс і 1 рік користування протезами. Стан тканин протезного ложа оцінювали за методикою J. Woelfel і співавт. [11].

Точність відтворення об'єму «подвійного відбитка» оцінювали наступним чином. У 15 хворих контрольної групи отримували «подвійні відбитки», по яких відливали гіпсові моделі і разом з ними загіпсовували їх в оклюдатор. Відливали гіпсові контрформи з зовнішніх поверхонь відбитків по F. Lott і B. Levin [15]. Потім «подвійні відбитки» знімали з моделей і відливали з гіпсу вторинні моделі, які загіпсовували, в удосконалений оклюдатор і отримували контрформи з зовнішніх поверхонь відбитка. Постановку зубів здійснювали по нижньому прикусному валику таким чином, щоб всі зуби ріжучими краями і жувальними буграми стосувалися його протетичної поверхні. Для постановки зубів брали ідентичні гарнітури зубів, а при моделюванні протезів розплавлений віск заливали до рівня бугрів і ріжучих країв зубів. Об'єм воскових конструкцій протезів і частин «подвійних відбитків» вимірювали за відомою методикою [9]. Проведено 120 вимірювань. Паралельно з попереднім дослідженням проводили хронометраж часу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Як видно з таблиці 1, кращі результати досягнуті при об'ємному (функціональному) способі

моделювання базисів протезів (основна група хворих), причому характерним було підвищення Е і І у всіх строках досліджень. Так в порівнянні показників Е і І у обстежених 1-ї підгрупи основної групи і 1-й підгрупи контрольної групи отримані мінімальні статистичні недостовірні відмінності ($t < 2$). Кращі результати спостерігали у хворих 2-ї підгрупи основної групи, у яких показники Е і І були відповідно вище в день здачі протезів на 4,3 % і 2,1 мг / с; через 1 нед. – на 5,4 % і 2,5 мг / с; через 1 міс – на 6,4 % і 3,1 мг / с; через 3-4мес – на 4,1 % і 2,7 мг / с; через 1 рік – на 4,5 % і 3,4 мг / с ($p < 0,001$). Найбільш ефективним виявився запропонований нами метод для хворих з III типом атрофії верхньої щелепи і II типом атрофії нижньої щелепи по Шредеру – Келеру: показник Е у них більше на 4,5 %, а І – на 2,9 мг / с через 3-4мес користування протезами ($p < 0,05$) і відповідно – на 4,8 % і 3,5 мг / с через 1 рік ($p < 0,01$). Очевидно, це пов'язано з тим, що в міру атрофії альвеолярних відростків щелеп посилюється дія м'язового фактора на фіксацію повного протеза.

Через 3-4 міс. користування протезами у хворих основної групи слизова оболонка протезного ложа була без змін на верхній щелепі у 41 (74,5 %) хворого, на нижній 44 (80 %), а в контрольній групі відповідно – у 20 (36,4 %) і у 30 (54,5 %). В інших випадках виявлені невеликі ділянки гіперемії слизової оболонки протезного ложа в рівній мірі на обох щелепах.

Таблиця

ПОРІВНЯЛЬНІ ПОКАЗНИКИ Е (В %) І І (В МГ/С) У ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ТА КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ (М±М)

Група хворих	Метод моделювання форми базисів	Підгрупа хворих	В день здачі протезів		Після протезування							
			Е	І	через 1 неділю		через 1 місяць		через 1 3-4 місяці		через 1 рік	
					Е	І	Е	І	Е	І	Е	І
Основна	Із застосуванням оклюдатора	1а(n=20)	72,13±0,69	15,96±0,3	77,27±0,86	19,25±0,59	83,16±0,8	22,75±0,65	86,18±0,7	25,6±0,65	89,12±0,81	29,57±0,83
		2а(n=35)	67,12±0,63	14,91±0,17	72,72±0,73	18,46±0,26	79,61±0,69	21,96±0,27	81,65±0,66	23,17±0,31	82,67±0,72	23,98±0,44
Контрольна	Довільний	1а(n=20)	71,74±0,59	15,21±0,31	76,83±0,74	18,47±0,3	82,29±0,58	22,85±0,46	85,75±0,62	24,78±0,5	88,12±1,0	28,48±1,05
		2а(n=35)	62,88±0,63	12,78±0,17	67,37±0,73	15,92±0,26	73,2±0,69	18,91±0,27	77,56±0,66	20,43±0,31	78,19±0,7	20,6±0,37
		t ¹	0,43±4,49	0,31±8,35	0,38±5,09	1,34±6,05	1,37±5,81	1,12±5,91	0,46±4,35	1,0±5,17	0,78±4,48	0,81±6,03
		t ²										
		p ²										
			<0,001									

Примітка: через рік за викликом для обстеження 37 хворих основної та 35 хворих контрольної групи.

Аналіз результатів лабораторного дослідження показав, що об'єм воскових конструкцій протезів, форму яких моделювали за допомогою запропонованого нами оклюдатора, був ідентичний такому відбитку (контроль) у 66,7 % випадків для верхньої щелепи і в 60 % для нижньої. В інших спостереженнях об'єм протезів був більше на 0,5 – 1 мм³ (в середньому на 0,2мм³) для верхньої щелепи і на 0,5-1,3 мм³ (в середньому на 0,3 мм³) для нижньої. Об'єм воскових конструкцій протезів, форму яких моделювали без застосування оклюдатора, у всіх випадках був більше такого відбитка: для верхньої щелепи на 1,5 мм³ – 4 мм³ (в середньому на 2,8 мм³; ($p < 0,05$), для нижньої на 2,5 – 5 мм³ (в середньому на 3,5 мм³; $p < 0,001$).

Статистична обробка даних хронометражу показала, що на відливку контрформ всіх поверхонь «подвійного відбитка» і моделювання базисів протезів без застосування удосконаленого

оклюдатора зубний технік витрачає від 52,38 до 55,98 хв. (в середньому 54,2±0,29 хв.), а з використанням удосконаленого оклюдатора – від 38,53 до 41,83 хв. (в середньому 40,09±0,21 хв.), що на 14,11 хв менше ($P < 0,001$).

Висновки. Таким чином, отримані результати ортопедичного лікування 55-ті хворих узгоджується з даними літератури [7, 8] і показують, що об'ємне (функціональне) моделювання базисів протезів підвищує їх клінічну ефективність. На підставі проведених досліджень виявлено неоднакова ефективність застосування способу об'ємного (функціонального) моделювання базисів протезів у хворих з різним ступенем атрофії беззубих щелеп. У хворих з I – II і I, IV типами атрофії щелеп по Шредеру – Келеру отримані мінімальні відмінності показників Е та І ($t < 2$). Найбільш ефективним виявився метод у

хворих з II та III типом атрофії обох щелеп Шредеру – Келеру.

Розроблений нами спосіб об'ємного (функціонального) моделювання базисів повних знімних протезів і оклюдатор для його здійснення підвищує продуктивність праці в 1,3 рази, а також забезпечує високу точність формування їх базисів і виготовлення повних знімних протезів.

REFERENCES

1. Rabovil M.I. A. S. USSR №728856, M. KL2 61 With 19/00. A method of manufacturing occlusive matrices and a device for its implementation. Application No. 2529080; various types. 03.10.1977; Publ. 25.04.1980, B. I. №18.

2. Kalinina N. V., Zagorskij V. A. Prosthetics with complete loss of teeth.- 2nd edition revised and supplemented. Moskva: Medicina; 1990:83.

3. Kondrashov V.A. Features of re-prosthetics of patients with complete loss of teeth: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Kalinin; 1968:21.

4. Napadov M.A., Sapozhnikov A.L. A method of making a removable dental prostheses (and with. 189983). – In the book Articulation and prosthetics in dentistry. Kyi'v. :Zdorov`ja; 1984:56-57.

5. Lebedenko I.Ju., Kalivradzhijan Je.S., Ibragimov T.I Guide to orthopaedic dentistry. Prosthetics in the complete absence of teeth. M.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agenstvo»; 2005:219-220.

6. Rjabcev A. N. Comparative clinical and laboratory studies of the effectiveness of various methods of prosthetics of patients with complete absence of teeth in the lower jaw: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Perm'; 1969:19.

7. Savvidi G.L. Experience in applying the technique of functional design of the outer surface of a full prosthesis for the lower jaw. Stomatologija.

1980;4:46-47.

8. Tanrykuliev P.T. Methods of functional design of the edges and polished surface of the complete prosthesis for the lower jaw. Stomatologija. 1974;1:41-43.

9. Tanrykuliev P.T. Justification of methods of prosthetics of patients with toothless lower jaw Abstract of a doctoral thesis of medical sciences. Moskva; 1975:32.

10. Toni Dzhonson, Dulkan Dzh. Vud. The methods of fabrication of complete dentures. L'vov: Gal Dent. 2013;112-113;128-130.

11. U Tej Saun. Anatomical and physiological principles of prosthesis design in the complete absence of teeth and adverse anatomical and topographic conditions of the oral cavity Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Moskva; 1970:19.

12. Shvarcman M.S., U Tej Saun. Construction of prostheses in the absence of teeth, taking into account the individual characteristics of the neutral zone // Voprosy stomatologii, Kazan'. 1971;34:247-251.

13. Shherbakov A.S. To the method of obtaining a functional impression under chewing pressure during prosthetics of patients with complete loss of teeth.- In the book: Abstracts of the 2nd all-Russian Congress of dentists. Moskva; 1970:92-94.

14. Binstoc J., Sonnberger A.L., Sonnberger S. Automodelajul suprafetei lustruite a protezelor totale mandibulare si zona lor neutral. Stomatologia (Buc.), 1966;2:111-120.

15. Lott F., Levin B. Flange Techigue: An Anatomik and Physiologic Approach to increased retention, Function, Comfort and Appearance of Dentures. J. Prosthet. Dent. 1966;3: 394-413.

16. Schwarzkopf H. Neuerer Methoden zur Abformung Zahnloser kiefer. Das Deutsch. Zahnarztblatt. 1969;1:30-31.

Koval Yu. N.

*candidate of medical Sciences, associate Professor
Odessa National Medical University*

Novikova Zh. A.

*candidate of medical Sciences, associate Professor
Odessa National Medical University*

Shnajder S. A.

doctor of medicine

*State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of
Medical Science of Ukraine»*

**TREATMENT AND PREVENTION OF RESPIRATORY INFECTIONS WITH SPECIFIC
IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS,
AND THE HISTORY OF CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS AND CHRONIC
TONSILLITIS**

Коваль Ю.Н.

к.мед.н., доцент

Одесский национальный медицинский университет

Новикова Ж.А.

к.мед.н., доцент

Одесский национальный медицинский университет

Шнайдер С. А.

д. мед. н.

*Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»*

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
КУРСА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ДЕТЯМ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, В АНАМНЕЗЕ КОТОРЫХ ПРИСУТСТВУЮТ
ХРОНИЧЕСКОЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ КАТАРАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ГИНГИВЫ И
ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ**

Abstract: Research findings have proved efficacy of specific immunotherapy in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis. As follows from the analysis of clinical and immunological changes that have occurred in the group, where patients took specific immunotherapy drugs and Imupret, such changes were more evident. It has manifested itself in decreasing frequency of acute respiratory viral infection, acute exacerbation of chronic tonsillitis and acute exacerbation of chronic gingivitis, as well as in decreasing number of clinical signs of bronchial asthma and allergic rhinitis, directly connected with upper respiratory infections. Therefore, administration of Imupret in combination with specific immunotherapy enables one to obtain significant clinical benefit and to achieve long-lasting remission of the disease. Moreover, Imupret may be used as an alternative drug in case of intolerance to antibiotics.

Аннотация: Лечение и профилактика респираторных инфекций при проведении курса специфической иммунотерапии больным детям с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, в анамнезе которых присутствуют хроническое генерализованное катаральное воспаление гингивы и хронический тонзиллит.

Исследование выявило эффективность метода специфической иммунотерапии у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Анализ клинических и иммунологических изменений, произошедших в группе, где проводился приём специфической иммунотерапии и «Имупрета», показывает, что указанные изменения более заметны. Это выразилось как в уменьшении частоты ОРВИ, обострений хронического тонзиллита и обострений хронического гингивита, так и в сокращении клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, непосредственно связанных с инфекциями верхних дыхательных путей. Следовательно, использование препарата «Имупрет» в сочетании с СИТ позволяет добиться значительного клинического результата и достичь длительной ремиссии заболевания, кроме того, «Имупрет» может служить препаратом выбора при непереносимости антибиотиков.

Keywords: *respiratory infection, specific immunotherapy, children, bronchial asthma, allergic rhinitis, chronic tonsillitis, chronic gingivitis, Imupret.*

Ключевые слова: *респираторная инфекция, специфическая иммунотерапия, дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический тонзиллит, хронический гингивит, «Имупрет».*

В разработке программы посвящённой лечению аллергических заболеваний проблема терапии атопии остаётся одной из самых актуальных во всех разделах медицины. Несомненно, новые направления в разработке эффективных фармакологических препаратов, помогут решить эту проблему. Но, всё же, в значительной мере действие лекарственных средств носит симптоматический характер. И, именно отсутствие стойкого эффекта после отмены препарата делает их действие недостаточным [1, 2, 3].

В следствии этого специфическая иммунотерапия (СИТ) сохраняет свою значимость как метод патогенетического воздействия в качестве одного из эффективных способов лечения аллергических заболеваний во всех отраслях медицины. Наличие побочных реакций, возникающих в процессе терапии и считают одним из его основных недостатков противники указанного метода. И, действительно, введение большого одного или нескольких аллергенов часто вызывает как местную (гиперемия, зуд и инфильтрация в месте инъекций), так и общую (шокового органа) реакцию. Но, всё же, эффективность иммунотерапии в плане длительности лечебного эффекта, тем не менее, заставляет, не отказываясь от самого метода, находить способы компенсации его недостатков [1, 2, 3].

Одна из наиболее распространённых причин ухудшения состояния больных детей с бронхиальной астмой и аллергической риносинусопатией – это наличие респираторных инфекций. В следствии наличия у них гиперпродукции бронхиального секрета с изменёнными реологическими свойствами создаются предпосылки для возникновения хронического воспалительного процесса верхних и нижних дыхательных путей. Наибольшее потребление антибактериальных препаратов больными бронхиальной астмой детьми приходится на долю лечения инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП). Самыми частыми из ИНДП являются пневмонии и обострения хронических бронхитов. В свою очередь, выбор патогенетической терапии, на прямую зависит от разнообразия форм возбудителей. Вместе с традиционными возбудителями, такими как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, в последнее время имеют большое значение *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, которые всё чаще и чаще представляют собой причинный этиологический фактор развития ИНДП. Персистенция этих возбудителей происходит при хроническом тонзиллите, при хроническом гингивите, то есть при хронических заболеваниях системы ротоглотки [2].

У больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, осложнёнными инфекцией дыхательных путей (ИДП), антибактериальная терапия носит, как правило, эмпирический характер в силу необходимости принятия быстрого решения и растянута во времени идентификации возбудителя. Выбор антибактериального препарата для терапии ИДП у больных астмой и ринитом, в настоящее время, затруднён не только в связи с возрастающим уровнем антибиотикорезистентности, но также из-за явной предрасположенности этой категории больных детей к аллергическим реакциям на антибиотики. Можно отнести пенициллины и цефалоспорины, а также препараты группы тетрациклина и сульфаниламиды к наиболее аллергенным препаратам [1, 2].

Врачу, использующему метод СИТ, при решении данной проблемы, неоценимую помощь могут оказать иммуностимулирующие препараты последнего поколения. В частности, в настоящее время широко применяется препарат растительного происхождения – «Имупрет», в состав которого входит: корень алтея, цветы ромашки, хвощ, тысячелистник, одуванчик, листья ореха и кора дуба. Препарат выпускается в двух формах: в виде капель для приёма внутрь и в виде таблеток [4, 5, 6].

Целью нашего исследования является определение эффективности «Имупрета» как средства профилактики ОРВИ и обострений хронического тонзиллита и хронического гингивита при проведении СИТ и в течении последующего года.

СИТ проводилась 62 детям больным бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в возрасте от 10 до 15 лет, в анамнезе у которых присутствуют хронический тонзиллит (ХТ) и хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ).

Группа была нами рандомизирована двойным слепым методом на две равные части. В первой группе проводился курс СИТ, а во второй – курс СИТ совместно с приёмом «Имупрета» в течении 3-х месяцев. В этих двух группах дополнительно оценивался иммунный статус до лечения и через год после него.

Большинству больных детей в период ремиссии было проведено помимо клинического обследования ещё и аллергологическое тестирование. В течении последних 12 месяцев всем детям были поставлены кожные пробы с неинфекционными аллергенами. Наиболее чаще отмечалась сенсibilизация к аллергенам домашней пыли – у 94% детей, 67% к *Dermatophagoides pteronyssinus* и у 53% к библиотечной пыли. СИТ проводилась различными видами бытовых аллергенов всем больным детям бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, имеющим в анамнезе ХТ и ХГКГ, по ускоренной схеме (табл.).

СХЕМА УСКОРЕННОГО КУРСА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

День лечения	Концентрация аллергена	Количество аллергена, мл
1	1:100000	0,2-0,4
2	1:100000	0,6-0,8
3	1:10000	0,2-0,4
4	1:10000	0,6-0,8
5	1:1000	0,2-0,4
6	1:1000	0,6-0,8
7	1:100	0,2-0,4
8	1:100	0,6-0,8
9	1:10	0,1-0,2
10	1:10	0,3-0,4

После окончания основного курса терапии назначалось поддерживающее лечение 1 раз в неделю 0,5 мл 1:10 в течении 1 месяца.

Через 3-6 и 12 месяцев проводили оценку клинической эффективности СИТ. В ходе исследования, при завершении лечения, учитывались следующие симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита: частота и тяжесть приступов удушья, кашель, наличие и количество мокроты, блокада носового дыхания утром и в течении дня, ринорея, чихание, зуд и раздражение носа, а также частота обострений ОРВИ, ХТ и ХГКГ.

В случае полного купирования симптомов на фоне терапии результат лечения оценивался как высокоэффективный; как эффективный при сохранении у больного ребёнка слабых и редких проявлений бронхиальной астмы, ринита и инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП); как умеренно эффективный в случае некоторого уменьшения симптомов заболевания; как неэффективный при отсутствии динамики симптомов.

Полученные результаты говорят о том, что у всех детей на фоне терапии был достигнут положительный клинический эффект. При этом у 56% больных результат лечения был

охарактеризован как высокоэффективный. При анализе полученных данных, можно отметить, что положительный результат отмечался в обеих группах. Но в группе, получавшей сочетанное лечение – курс СИТ и «Имупрет», количество пациентов с эффективным и высокоэффективным результатом было выше, так как в этой группе частота ОРВИ, обострения ХТ и обострения ХГКГ оказалась ниже, чем в группе, получавшей только курс СИТ.

Нами проведен анализ изменения иммунного статуса на фоне лечения. В группах детей, получавших СИТ и получавших СИТ и «Имупрет», исследована динамика ряда показателей иммунитета.

На фоне СИТ была отмечена динамика некоторых иммунологических показателей (рис.). Уровень общего IgE возрос незначительно. В свою очередь, концентрация IgG в сыворотке крови достоверно повысилась (примерно в 1,5 раза). Абсолютное и относительное количество Т – супрессоров существенно повысилось и приблизилось к содержанию CD8⁺ у здоровых детей. Содержание IgM, IgA лейкоцитов, Т – лимфоцитов (CD5⁺), В – лимфоцитов (CD21⁺), Т – хелперов (CD4⁺) и фагоцитирующих нейтрофилов осталось без определённой динамики.

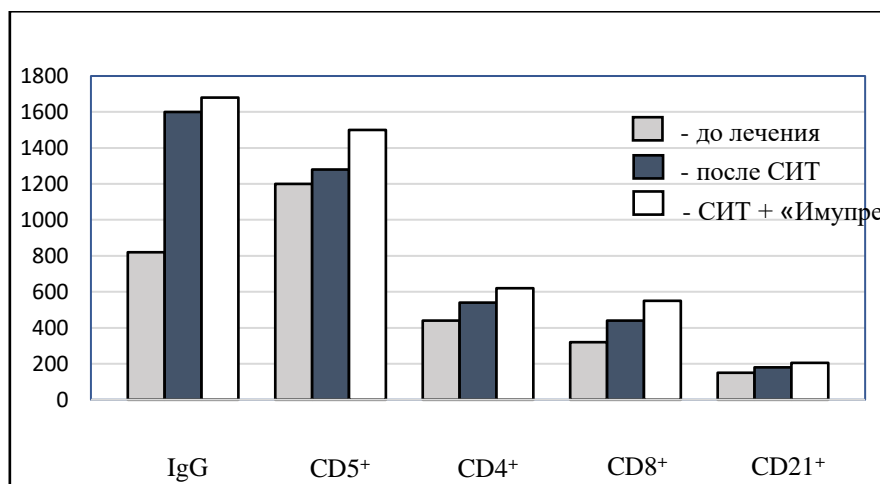


Рис. Динамика иммунологических показателей на фоне курсов СИТ и СИТ в сочетании с терапией Имупретом.

Результаты проведенного анализа полученных данных показали, что на фоне СИТ в сочетании с терапией «Имупретом» уровень общего IgE возрос примерно на $\frac{1}{4}$. Концентрация IgG достоверно увеличилась, возросло абсолютное и относительное количество лимфоцитов, Т – лимфоцитов, Т – супрессоров, а также абсолютное количество Т – хелперов. В тоже время, другие иммунологические показатели достоверно не изменились.

Также результаты проведенных исследований показали, что наиболее выраженный иммунный ответ наблюдался при проведении СИТ в сочетании с терапией «Имупретом». Увеличился уровень IgG, общее количество лимфоцитов, содержание CD5⁺, CD4⁺, CD8⁺. Только некоторые из перечисленных показателей незначительно изменились на фоне курса специфической иммунотерапии.

Таким образом исследование выявило эффективность метода СИТ у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Кроме этого, анализ клинических и иммунологических изменений, произошедших в группе, где проводился приём СИТ и «Имупрета», показывает, что указанные изменения более выражены. Это выразилось как в уменьшении частоты ОРВИ и обострений ХТ и ХГКГ, так и в сокращении клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, непосредственно связанных с инфекциями верхних дыхательных путей.

УДК 616.311.2-002+616.311.2-083+616-006.66

Следовательно, использование препарата «Имупрет» в сочетании с СИТ позволяет добиться значительного клинического результата и достичь длительной ремиссии заболевания, кроме того, «Имупрет» может служить препаратом выбора при непереносимости антибиотиков.

REFERENCES

17. Khomenko L. A., Kiselnikova L. P. Therapeutic Paediatric Dentistry. Kiev, Kniga-plyus; 2013:523-726.
18. Frantsuzov B. L., Frantsuzova S. B. Medication Therapy for Ear, Nose and Throat Diseases. 3rd edition revised and enlarged. Kiev, Zdorovya; 1988:280.
19. Koval Yu. N., Tsevukh L. B. Urgent Problem of Our Time: Gingivitis in Children, Teenagers and Young People. Modern Science – Moderni veda. – Praha - Ceska republika (Czech Republic), Nemoros. 2016; 2:128-139.
20. Drynov G. I., Ivanyushyna O. K., Dyakova F. N. Outcome of Treatment of Chronic Tonsillitis Children with Tonsilgon. Detskiy doctor. 2001;1:67-69.
21. Ryazantsev S. V., Zakharova G. P., Drozdova M. V. Experience in Administration of Tonsilgon N. Novosti otorinolaringologii i logopatologii. 2002;116-118.
22. Mitin Yu. V., Deeva Yu.V. Experience in Administration of Tonsilgon N in Patients with Acute and Chronic Diseases of the Pharynx. Proceedings of the IX Congress of Otorhinolaryngologists of Ukraine; 2000:101-105.

Ginzul I.V.

State Establishment

*"The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Sciences of Ukraine"*

INVESTIGATION OF PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER TAKING ANTI-NEOPLASTIC CHEMOTHERAPY

Гінжұл І.В.

Державна установа

*«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»*

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Abstract: The article presents the results of a study of the dental status with an index assessment of the periodontal tissues and the level of oral hygiene of women with breast cancer (BC) undergoing treatment with anti-neoplastic chemotherapy (CT). A 100% prevalence of generalized periodontitis in them, mainly of II degree, was found, an unsatisfactory level of oral care was found (in 70.7% of the examined), it was found that dryness of the oral mucosa was the main complaint from the oral cavity (93.1 %), taste disorders (93.1%), angular cheilitis (84.5%).

Резюме: У статті наведено результати дослідження стоматологічного статусу з індексною оцінкою стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота жінок з раком молочної залози (РМЗ), що знаходяться на лікуванні із застосуванням антинейопластичної хіміотерапії (ХТ). Встановлено 100 % розповсюдженість у них генералізованого пародонтиту, переважно II ступеню, виявлено незадовільний рівень догляду за порожниною рота (у 70,7 % обстежених), встановлено, що основними скаргами з боку порожнини рота є сухість слизової оболонки порожнини рота (93,1 %), порушення смакової чутливості (93,1 %), ангулярний хейліт (84,5 %).

Key words: periodontal disease, breast cancer, chemotherapy.

Ключові слова: захворювання пародонту, рак молочної залози, хіміотерапія.

Актуальність теми. Злоякісні пухлини грудної залози займають перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності від онкопатології жіночого населення в усьому світі [1]. Щорічно реєструють понад 1 млн. жінок з вперше виявленим раком молочної залози (РМЗ), і щороку понад 600 тис. хворих гинуть від цього захворювання [2].

В останні роки підходи до лікування РМЗ суттєво змінилися і торкнулися, переважно, ранньої діагностики РМЗ і ширшого використання хіміотерапії (ХТ) [3].

Як відомо, ХТ при поширених стадіях РМЗ є одним з основних методів лікування, дозволяючи не тільки продовжити життя хворого, але і поліпшити його якість. Однак всі протипухлинні препарати мають токсичну дію. Найчастіше побічні реакції виявляються в органах і тканинах, які швидко оновлюються, тобто в органах кровотворення, а також імунокомпетентних органах, до яких відносяться кістковий мозок, слизова оболонка органів шлунково-кишкового тракту, фолікули волоссяних мішечків та ін. Частота виникнення різних видів токсичності в органах і тканинах організму неоднакова. На першому місці знаходиться гематологічна токсичність (більше 90 %), за нею йдуть гастроінтестинальна (до 90 %), на 3-му і 4-му місцях знаходиться гепатотоксична і нефротропна (40-50 %) [4].

Взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і раком молочної залози доведена багатьма дослідженнями [5, 6]. Розвиток або посилення хвороб пародонта у пацієток, що піддаються ХТ, обумовлено порушенням рівноваги між захисними механізмами пародонту, ротової рідини і патогенною дією мікробіоти порожнини рота. Зниження захисних властивостей пародонту обумовлено нейтропенією, гіпосалівацією і витонченням слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Підвищена чутливість слизової оболонки на тлі зниження значущості для пацієнта підтримки особистої гігієни веде до накопичення зубних відкладень і зростанню шкідливої дії умовнопатогенної мікрофлори, що значно обтяжує перебіг захворювань пародонту [7].

У зв'язку з цим становить інтерес вивчення стану тканин пародонта у жінок з РМЗ для розробки підтримуючої стоматологічної терапії при проведенні антинеопластичного лікування.

Мета роботи. Провести порівняльну оцінку стоматологічного статусу з індексною оцінкою стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота у жінок без соматичної патології та жінок з раком молочної залози.

Матеріали та методи дослідження. У клініко-лабораторних дослідженнях взяло участь 58 пацієток з РМЗ, в яких з моменту оперативного втручання з приводу РМЗ пройшло 1-1,5 роки та які на момент обстеження пройшли 2-3 курси ХТ за схемою FAC. Вік пацієток склав 32-46 років. Всі

пацієнтки знаходилися на лікуванні та диспансерному спостереженні у Медичному центрі «Одеський обласний онкологічний диспансер».

Контрольною групою були 24 жінки без РМЗ аналогічного віку (32-44 роки), що звернулися за стоматологічною допомогою в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

У хворих ретельно збирали анамнез і визначали стоматологічний статус за загальноприйнятою методикою. Оцінювали стан ясенних сосочків, маргінальної та альвеолярної частини ясен, відмічали наявність гіперемії, набряку, кровоточивості, зубних відкладень. Звертали увагу на вираженість ретракції ясен, оголення і підвищену чутливість шийок зубів, наявність травматичної оклюзії.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни Грін-Вермільйона (Green, Vermillion, 1960); Silness-Loe та Stallard [8].

Для оцінки стану тканин пародонта використовували індекс РМА%, індекс кровоточивості ясен по Мюллеману-Коуеллу; пародонтальний індекс (PI) Рассела, втрату епітеліального прикріплення (ВЕП), оцінювали глибину зондування пародонтальних кишень (ПК), яку визначали за допомогою пародонтального зонда з чотирьох сторін зуба [9]. Досліджували наявність і характер ексудату із патологічних кишень. Ступінь рухомості зубів визначали за загальноприйнятою методикою [8].

Діагноз встановлювали згідно класифікації захворювань пародонту Данилевського М.Ф. (1994). Для оцінки ступеня і характеру деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків і уточнення діагнозу проводили ортопантомографію.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням програмного засобу MS Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення.

Після збору анамнезу у жінок з РМЗ, що пройшли декілька курсів хіміотерапії, було встановлено, що їх основними скаргами з боку порожнини рота були сухість СОПР (93,1 % обстежених), порушення смакової чутливості у вигляді гіпогезії (69,0 %) або дисгезії (24,1 %), набряк бокових поверхонь язика (43,1 %), тріщини губи та ангулярний хейліт (84,5 %).

41 пацієнтка (70,7 %) скаржилися на збільшення частоти рецидивування хронічного герпесу СОПР та губ (з 1-2 раз на рік до лікування РМЗ до 3-6 разів за останній рік), що свідчить про зміну форми герпетичного стоматиту з легкої на середню або важку, що можна пояснити виникненням вторинного імунодефіциту після проведеної ХТ.

Основними скаргами з боку тканин пародонту були кровоточивість ясен (27 жінок, 46,6 %), поява рухливості зубів (23 жінки, 39,7 %), наліт або

зубний камінь (45 жінок, 77,6%), неприємний запах з рота (22 жінки, 37,9 %). Треба відмітити, що, не дивлячись на наявність скарг та неприємні відчуття з боку тканин порожнини рота, тільки 7 жінок, що складало 12,1 % осіб, зверталися за стоматологічною допомогою протягом останнього року (після початку лікування РМЗ), що можна пояснити психологічними наслідками стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання, та зниженням, внаслідок цього, мотивації до догляду за порожниною рота.

За результатами проведення об'єктивного клініко-лабораторного обстеження всіх пацієнток було визначено структуру захворювань пародонту

в кожній групі пацієнток. Так, в групі жінок з РМЗ розповсюдженість захворювань пародонту склала 100 %, а в контрольній групі жінок аналогічного віку – 87,5%.

У всіх пацієнток з РМЗ діагностувався дистрофічно-запальний процес в пародонті у вигляді генералізованого пародонтиту, випадків запальних захворювань пародонту не спостерігалось. Що стосується ступеня тяжкості пародонтиту, то ГП початкового-I ступеня діагностувався у 7 жінок (12,1 %), ГП I-II ступеня – у 33 жінок (56,9 %), ГП II-III ступеня – у 18 жінок (31 %) (табл. 1).

Таблиця 1

СТРУКТУРА ЗАХВОРИЮВАНЬ ПАРОДОНТУ У ЖІНОК З РМЗ ТА У ЖІНОК БЕЗ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ АНАЛОГІЧНОГО ВІКУ

Діагноз	Контрольна група (n = 24)	Жінки з РМЗ (n = 58)
Інтактний пародонт	3 жінки (12,5 %)	-
Хронічний катаральний гінгівіт	7 жінок (29,2 %)	-
ГП поч. -I ст.	9 жінок (37,5 %)	7 жінок (12,1 %)
ГП I-II ст.	4 жінки (16,6 %)	33 жінки (56,9 %)
ГП II-III ст.	1 жінка (4,2 %)	18 жінок (31 %)

Що стосується жінок контрольної групи, то в них превалював діагноз ГП поч. -I ступеня (37,5 %) та Хронічний катаральний гінгівіт (29,2 %).

У 14 жінок з РМЗ (24,1 %) діагностували локалізований гіпертрофічний гінгівіт, виникнення якого було пов'язано з нераціональним протезуванням (6 жінок, 10,3 %) та з нависаючими краями пломб (8 жінок, 13,4 %).

Загострений перебіг ГП був діагностований майже у половини обстежених з РМЗ (27 жінок, що складало 46,6 %). Серед пацієнток аналогічного віку

без соматичної патології захворювання пародонту в стадії загострення діагностували у 5 жінок (20,8 %), що було вдвічі меншим.

З огляду на те, що одним з головних чинників розвитку патології пародонту є незадовільна гігієна порожнини рота, нами була проведена індексна оцінка якості догляду за ротовою порожниною обстежуваних пацієнтів.

Визначення гігієнічних індексів показало поганий рівень гігієнічного догляду за порожниною рота у хворих з РМЗ (табл. 2).

Таблиця 2

ГІГІЄНИЧНИЙ СТАН ПОРОЖНИНИ РОТА ЖІНОК З РМЗ ТА ЖІНОК БЕЗ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ АНАЛОГІЧНОГО ВІКУ

Показник, бали	Контрольна група (n = 24)	Жінки з РМЗ (n = 58)
Індекс Silness-Loe	1,22 ± 0,17	2,46 ± 0,27 p < 0,05
Індекс Stallard	1,56 ± 0,32	2,69 ± 0,32 p < 0,05
Зубний камінь	1,50 ± 0,19	2,61 ± 0,30 p < 0,05

Примітка: p – показник достовірності по відношенню до контрольної групи.

Так, індекс Silness-Loe у пацієнток з РМЗ був вище показників контрольної групи в 2,0 рази, індекс Stallard – в 1,7 рази, що свідчить про наявність зубної бляшки і рясного м'якого зубного нальоту. Показник зубного каменю в жінок з РМЗ був в 1,74 рази вищий, що свідчить про зниження значущості для пацієнток підтримки індивідуальної гігієни порожнини рота.

При оцінці в цілому рівня гігієни порожнини рота пацієнток було встановлено, що серед 58 жінок з соматичною патологією 21 жінка мала поганий гігієнічний рівень, 20 пацієнток мали незадовільний рівень і тільки 11 і 6 жінок мали задовільний і добрий рівень догляду за порожниною рота відповідно (рис. 1).

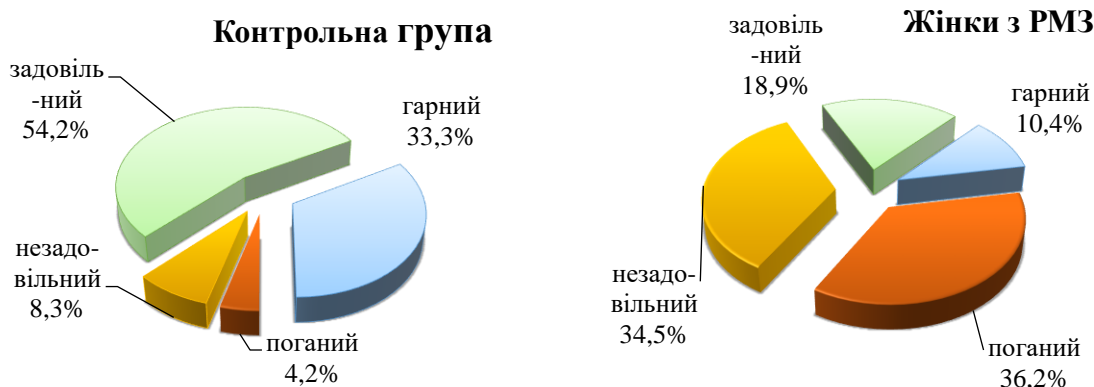


Рис. 1. Розподіл жінок з РМЗ та жінок контрольної групи в залежності від рівня гігієнічного догляду за порожниною рота (%).

Що стосується жінок контрольної групи, то у них превалював задовільний (13 жінок) і гарний (8 жінок) рівень гігієни порожнини рота.

Отримані дані свідчать про поганий гігієнічний стан порожнини рота жінок з РМЗ, що

можна пояснити їх низькою мотивацією до проведення індивідуальної гігієни ротової порожнини.

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту представлені в табл. 3.

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ ІНДЕКСНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ЖІНОК З РМЗ ТА У ЖІНОК БЕЗ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ АНАЛОГІЧНОГО ВІКУ

Показник, бали	Контрольна група (n = 24)	Жінки з РМЗ (n = 58)
РМА, %	19,5±2,1	49,30±3,75*
Проба Шиллера-Писарева, бали	1,68±0,15	2,78±0,31*
Індекс кровоточивості, бали	1,61±0,19	2,12±0,19*
ІІ, бали	1,8±0,08	3,75±0,25*
Рецесія ясен, мм	0,67±0,03	2,01±0,15*
Рухомість зубів, бали	0	0,50±0,05*
ВЕП, мм	0	2,72±0,35*
Глибина зондування ПК	1,02±0,01	3,95±0,12*

Примітка: * – показник достовірності по відношенню до контрольної групи (p<0,05).

Отримані результати свідчать про збільшення всіх пародонтальних індексів у жінок з РМЗ, що пройшли курс хіміотерапії. Індекс РМА був більший в 2,5 рази, що свідчить про середній ступінь тяжкості симптоматичного гінгівіту. Показники проби Шиллера-Писарева, збільшені в 1,7 рази, свідчать про наявність вираженого хронічного запалення в яснах. Значення індексу ІІ та глибини зондування ПК свідчать про наявність у жінок з РМЗ пародонтальних карманів. З'являється рухомість зубів та втрата епітеліального прикріплення.

Результати клінічного обстеження жінок з РМЗ свідчать про превалювання в них дистрофічно-запального процесу в пародонті з симптоматичним гінгівітом середнього ступеня важкості.

Висновки: За результатами проведеного клініко-лабораторного обстеження пацієнок з РМЗ встановлено, що проведення ХТ суттєво впливає на стан тканин пародонту, що підтверджується 100 %-ю розповсюженістю у них генералізованого пародонтиту, переважно І-ІІ ступеню, та результатами оцінки пародонтальних індексів в порівнянні з жінками аналогічного віку без РМЗ.

Показано зниження у жінок з РМЗ мотивації до догляду за порожниною рота й збереження стоматологічного здоров'я в цілому внаслідок психологічного стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання.

Клінічне значення ГП визначає необхідність подальших випробувань засобів і методів та розробку нових підходів до лікування цієї патології у жінок з РМЗ.

REFERENCES

1. Ragimzade S.Je. Breast cancer: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis, prognosis. Mizhnarodnyj medychnyj zhurnal. 2017;2:60-64.
2. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
3. Krjachok I.A., Sivak L.A., Aleksik E.M. i dr. Evaluation of hematological toxicity of chemotherapy according to the FAC scheme in patients with malignant tumors of the breast. Klinicheskaja onkologija. 2012;7 (3):1-5.

4. Tret'jakovich A.G., Pishhinskij I.A., Hotajt A.H. Manifestations of oral toxicity of chemotherapy drugs in patients with gastrointestinal cancer. 2013. URL:

<https://www.bsmu.by/medicaljournal/af3697298a6d8754329c49e62878d772/>

5. Jun Shao, Lan Wu, Wei-Dong Leng et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Frontiers in Oncology*. 2018;8. – Article 601. DOI: 10.3389/fonc.2018.00601.

6. Sfreddo C.S., Maier J., De David S.C., Susin C., Moreira CHC. Periodontitis and breast cancer: A case-

control study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2017;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12318>.

7. Luca Vigano, Casu Cinzia, Andrea Oliveira, Pierluigi Guerrieri Breast Cancer and its Treatment: Impact on Oral Health. A Traditional Review. *Acta scientific microbiology* (ISSN: 2581-3226). 2018;1,12:P. 44-50.

8. Danilevskij N.F., Borisenko A.V. Periodontal disease. Kyi'v: Zdorov'ja; 2000: 462.

9. Kucevljak V. F., Lahtin Ju.V. Index evaluation of periodontal status : educational and methodical manual. Sumy: VVP «Mrija-1» LTD; 2002:80.

УДК 616.61-008.64-085.25

Babenko Z. V.

*Municipal Clinical Hospital №10
Odessa, Ukraine*

EFFECTIVENESS OF FEBUXOSTATUM IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HYPERURICEMIA

Бабенко З. В.

*Міська клінічна лікарня №10, м.
Одеса, Україна*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЕБУКСОСТАТА В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Abstract: The article discusses the use of febuxostat, a neupurin xanthine oxidase inhibitor, as an alternative treatment for hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia, as it undergoes liver metabolism, and also requires less dose-correction due to renal insufficiency. It was found that after use of febuxostat in the group of patients on peritoneal dialysis, levels of uric acid decreased while kidneys residual functional reserve increases. Also uric acid levels decreased in patients undergoing hemodialysis. Thus, febuxostat is a reliable drug in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperuricemia.

Анотація: В статті розглядається використання фебуксостату, інгібітора непурина ксантиноксидази, як альтернативного варіанта лікування гіперурикемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та гіперурикемією, оскільки він піддається метаболізму в печінці, а також вимагає меншої корекції дози у зв'язку з нирковою недостатністю. Виявлено, що після використання фебуксостату в групі пацієнтів, що перебували на перитонеальному діалізі, рівні сечової кислоти знизилися при збільшенні рівня залишкового функціонального резерву нирок. Також знижувався рівень сечової кислоти у пацієнтів, що перебували на гемодіалізі. Таким чином, фебуксостат є надійним препаратом в лікуванні пацієнтів з хронічною хворобою нирок і гіперурикемією.

Key words: hyperuricemia, chronic kidney disease, febuxostat.

Ключові слова: гіперурикемія, хронічна хвороба нирок, фебуксостат.

Вступ. Ниркова екскреція уратів являє собою складний і багатоступінчастий процес. В клубочках відбувається фільтрація уратів плазми. Урати, що потрапляють в ультрафільтрат, практично повністю реабсорбуються в проксимальному каналці, а потім секретуються в просвіт нефрона. Деяка частина секретованих уратів повторно реабсорбується.

Найбільш значущим наслідком порушень пуринового обміну є підвищення рівня сечової кислоти (СК) в крові – гіперурикемія, яка і є основним етіологічним фактором різних патологічних станів [2].

Гіперурикемія, що визначається рівнем урата в сироватці, який перевищує межу розчинності, відображає перенасичення позаклітинної рідини уратів і привертає розвиток подагри, яка

характеризується відкладенням в тканинах кристалів урати мононатрію [2].

В даний час стратегії зниження рівня урата включають зниження його вироблення інгібіторами ксантиноксидази (КО) і прискорення виведення сечової кислоти за допомогою урикозуричних препаратів [1].

Інгібітор КО аналога пурина, алопуринол, як і раніше широко призначається для лікування гіперурикемії, але вимагає корекції дози у пацієнтів з нирковою недостатністю, що може привести до зниження ефективності лікування [1, 2].

Фебуксостат, інгібітор непурина КО, розглядається як альтернативний варіант лікування гіперурикемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), оскільки він піддається метаболізму в печінці, а також вимагає меншої корекції дози у зв'язку з нирковою недостатністю [3-6]. Однак

інформація про досвід застосування цього терапевтичного засіб серед пацієнтів з пізньою ХХН обмежена.

Мета роботи. Вивчити вплив фебуксостата на стан пацієнтів з термінальною ХХН та гіперурикемією.

Матеріал і методи. Використовували наступні методи: клініко-лабораторні (біохімічне дослідження крові, визначення швидкості клубочкової фільтрації, залишкового функціонального ниркового резерву (ЗФНР), інструментальні (вимірювання артеріального тиску), статистичні, а також опитувальник якості життя.

Під спостереженням перебували 90 пацієнтів, які були розподілені на три групи відповідно до використання препарату фебуксостат в дозі 40 мг: в I групу увійшли 30 осіб з термінальною хронічною нирковою недостатністю без отримання замісної

ниркової терапії; в II – 30 осіб, що перебували на перитонеальному діалізі; в III – 30 осіб, які перебували на гемодіалізі.

Причини термінальної ХХН включали діабетичну нефропатію, хронічний гломерулонефрит, гіпертонічний нефросклероз і полікістоз нирок.

Результати та їх обговорення. Як показали дослідження, у більшості пацієнтів наявність термінальної ХХН не відбилася на здатності фебуксостата знижувати рівень СК та ЗФНР.

Якщо до вживання препарату рівень СК в I групі становив $(291,5 \pm 16,07)$ мкмоль/л, залишкового функціонального ниркового резерву – $(-94,4 \pm 0,96)\%$, то після використання фебуксостату в даній групі рівень СК знизився, а рівень ЗФНР збільшився і становив: $(210,2 \pm 4,15)$ мкмоль/л і $(-84,8 \pm 1,9)\%$, відповідно (рис. 1).

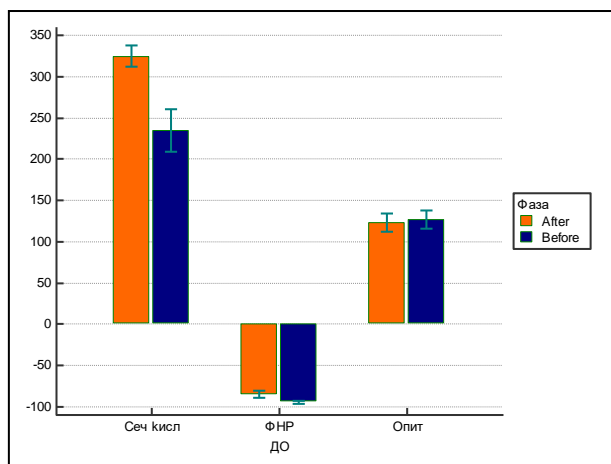


Рис. 1. Оцінка ефективності застосування фебуксостата до діалізу в графічному вираженні.

З подібною картиною ми зіткнулися при аналізі показників II групи пацієнтів, що перебували на перитонеальному діалізі (рис. 2).

Після використання фебуксостату рівні сечової кислоти знизилися при збільшенні рівня ЗФНР (табл.), що нашло відображення в опитувальниках.

Таблиця

ПОКАЗНИКИ РІВНІВ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ПАЦІЄНТІВ 2 ГРУПИ ПІД ВПЛИВОМ ФЕБУКСОСТАТУ

Період	Сечова кислота	ЗФНР	Опитувальник
До вживання	$497,0 \pm 18,77$	$-93,6 \pm 1,11$	$101,85 \pm 7,65$
Після вживання	$289,7 \pm 15,98$	$-92,1 \pm 1,5$	$99,7 \pm 6,92$

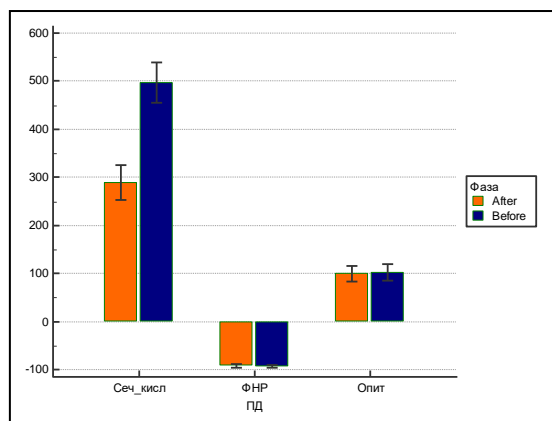


Рис. 2. Оцінка ефективності застосування фебуксостата при перитонеальному діалізі в графічному вираженні.

У пацієнтів III групи (гемодіалізної) ЗФНР не визначали, а рівні СК після використання фебуксостату також мали тенденцію до зниження: з $(324,5 \pm 5,78)$ мкмоль/л до $(234,9 \pm 11,4)$ мкмоль/л.

Враховуючи наведене вище, можна дійти **висновку**, що фебуксостат є повноцінною заміною алопуринолу в умовах його непереносимості, алергії і т. д.

Результати досліджень спонукають нас до подальших пошуків шляхів зниження рівня сечової кислоти та залишкового функціонального ниркового резерву в сироватці крові за допомогою фебуксостата у пацієнтів з хронічною хворобою нирок і гіперурикемією.

REFERENCES

1. Petrova M. S., Mazurov V. I., Inamova O. V. Febuxostat for the treatment of chronic hyperuricemia in patients suffering from gout. *Medicinskij sovet*. 2017;14:114-122.

2. Shuba N. M. Hyperuricemia – multimorbidity pathology in rheumatology. *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal*. 2013;2(52):14-22.

3. Becker M., Kisicki J., Khosravan R. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleos. Nucleic Acids*. 2004;23:1111.

4. Horikoshi R., Akimoto T., Inoue M. et al Febuxostat for hyperuricemia: experience with patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin. Exp. Nephrol*. 2013;. 17, 1:149–150.

5. Hosoya T., Ono I. A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan: pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *J. Clin. Rheumatol*. 2011;. 17, 4 (2):27–S34.

6. George J., Struthers A.. The role of urate and xanthine oxidase in vascular oxidative stress: future directions. *Ther. Clin. Risk. Manag*. 2009;5:799–803.

7. Murea M. Advanced kidney failure and hyperuricemia. *Adv. Chronic. Kidney Dis*. 2012; 19,6:419–424.

Золотова Татьяна Викторовна

*доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры болезней уха, горла, носа,
Ростовский государственный медицинский университет*

Овсянников Виктор Григорьевич

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии,
Ростовский государственный медицинский университет*

Лобзина Елена Валериевна

*врач-оториноларинголог,
Дорожная клиническая больница на станции
Ростов – Главный ОАО «РЖД»*

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ВНУТРЕННЕГО УХА ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

Zolotova T.V.

*Doctor of medical Sciences, Professor,
Professor of Department of Ear, Throat, Nose Diseases,
Rostov State Medical University*

Ovsyannikov V.G.

*Doctor of medical Sciences, Professor,
Head of Department of Pathological Physiology,
Rostov State Medical University*

Lobzina E.V.

*otorhinolaryngologist
Road Clinical Hospital at the Rostov-Main Station*

THE EFFECT OF DRUG THERAPY ON THE INNER EAR OF ANIMALS BY EXPERIMENTAL MODELING OF SENSORINEURAL HEARING LOSS

Аннотация. Изучалось состояние внутреннего уха при моделировании шумовибрационной тугоухости у лабораторных животных и влияние медикаментозной терапии силденафилом. В экспериментальном исследовании участвовало 32 белые беспородные крысы. Выделена группа интактных животных - контрольная, группа животных, которых подвергали шумовибрационному воздействию на фоне иммобилизации без лечения и 2 группы крыс, которые получали препарат силденафил. В одной из этих групп силденафил применяли отсрочено, после окончания патологического воздействия, а в другой - одновременно с моделированием тугоухости. Формирование тугоухости подтверждали методом регистрации отоакустической эмиссии. После выведения животных из эксперимента готовили

гистологические препараты улиток внутреннего уха крыс и исследовали их при световой микроскопии. У животных, подвергшихся шумовому и вибрационному воздействию на фоне иммобилизации, достигнуто формирование стойкой сенсоневральной тугоухости, что подтверждено данными регистрации отоакустической эмиссии. Результаты гистологического исследования улиток височных костей животных свидетельствовали о дистрофических и деструктивных изменениях в структурах спирального органа, признаках апоптоза клеток внутреннего уха и спирального ганглия. Медикаментозная терапия силденафилом оказалась эффективной при его использовании у лабораторных крыс, подвергнутых действию шумовибрационного раздражителя в условиях иммобилизации животного, особенно, при одновременном с моделированием применением силденафила. Лечение силденафилом приводит к уменьшению выраженности морфологических изменений в структурах спирального органа и спирального ганглия крыс по сравнению с животными с экспериментальной тугоухостью, не получавшими лечение.

Summary. The state of the inner ear was studied in the simulation of noise vibration hearing loss in laboratory animals and the effect of drug therapy with sildenafil. The experimental study involved 32 white outbred rats. A group of intact animals - control, a group of animals subjected to noise-vibration effects on the background of immobilization without treatment and 2 groups of rats that received the drug sildenafil. In one of these groups sildenafil was used delayed after the end of pathological exposure, and in the other - simultaneously with the simulation of hearing loss. Proved hearing loss during registration of otoacoustic emission. Histological preparations of rat inner ear snails were made and examined under light microscopy. In animals subjected to noise and vibration effects on the background of immobilization, the formation of persistent sensorineural hearing loss was achieved, which is confirmed by the data of registration of otoacoustic emission. The results of histological examination of animal temporal bone snails showed dystrophic and destructive changes in the structures of the spiral organ, signs of apoptosis of inner ear cells and spiral ganglion. Medical therapy with sildenafil proved to be effective when used in laboratory rats exposed to the action of a noise-vibration stimulus in the conditions of immobilization of the animal, especially, while simulating the use of sildenafil. Treatment with sildenafil leads to a decrease in the severity of morphological changes in the structures of the spiral organ and spiral ganglion of rats compared to animals with experimental hearing loss, not treated.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, воздействие шума и вибрации, моделирование тугоухости, морфологические нарушения в спиральном органе, лечение тугоухости, силденафил.

Keywords: sensorineural hearing loss, exposure to noise and vibration, simulation of hearing loss, morphological disorders in the spiral organ, treatment of hearing loss, sildenafil.

Постановка проблемы. Проблема сенсоневральной тугоухости (СНТ) и её лечения остаётся одной из наиболее сложных и нерешённых в медицине, и сохраняет свою актуальность в современных условиях [1,2]. Между тем, число пациентов с нарушениями слуха, страдающих из-за снижения коммуникаций, работоспособности, ухудшения качества жизни, постоянно растёт. Такая тенденция к росту сохраняется по России и, в частности, по Ростовскому региону [3].

Анализ последних исследований и публикаций. Внутреннее ухо человека можно отнести к обособленным органам: оно расположено в толще височной кости, защищающей его от внешних воздействий, и относится к, так называемым, барьерным органам, оберегаясь от внутреннего воздействия гомолабиринтным барьером [4]. Именно поэтому улитка внутреннего уха труднодоступна не только для патологических агентов, но и для многих лекарственных средств, назначаемых при нарушениях её функции, характерных для СНТ. Указанные анатомо-физиологические особенности внутреннего уха и недостаточная результативность при фармакологическом воздействии при патологии спирального органа позволяют считать особо востребованным экспериментальное направление изучения действия лекарственных средств при моделировании тугоухости у животных. Лишь в последние годы это направление стало получать определённое развитие [5,6], преимущественно, в работах зарубежных авторов [7,8,9].

Выделение нерешённых ранее частей общей проблемы. К наиболее сложным вопросам СНТ относятся механизмы поражения внутреннего уха. Универсальным ведущим патологическим звеном в патогенезе заболевания выступает сосудистый фактор, который, несмотря на отсутствие прямого воздействия на субстрат поражения, приводит к апоптозу, дистрофии, гипоксии клеточного массива спирального органа и спирального ганглия [3,10] Именно с этим связана необходимость поиска способов профилактики и лечения СНТ с коррекцией сосудистого звена патогенеза при шумовибрационном воздействии, имеющего место, например, у работников железнодорожного транспорта. С этой целью возможно применение средств с положительным действием на микроциркуляцию. К таким препаратам относится силденафил, который изначально был предложен для регуляции микроциркуляторных расстройств. Фундаментальные исследования на лабораторных животных представляют на сегодняшний день особую актуальность, поскольку определить, какие именно изменения происходят при патологии внутреннего уха и её терапии у человека проблематично из-за его анатомо-физиологических особенностей и труднодоступности для исследований. Изучение патогенеза СНТ при её экспериментальном моделировании у животных и влияние медикаментозного воздействия при этом является сложной и чрезвычайно важной задачей, особенно в условиях, приближающихся к производственным у человека, таких, например, как воздействие шума и вибрации.

Цель исследования. Изучение влияния медикаментозной терапии (силденафилом) на внутреннее ухо крыс при моделировании шумовибрационной тугоухости у лабораторных животных.

Изложение основного материала. В экспериментальном исследовании были использованы 32 животных - белых беспородных половозрелых крыс в возрасте 2-х – 3-х месяцев, массой 180 – 220 граммов. Для моделирования сенсоневральной тугоухости и контроля были отобраны здоровые самцы, которые содержались в виварии, отвечающем необходимым условиям для лабораторных животных, используемых в научно-исследовательских работах. Проводимые лабораторные опыты с участием животных соответствовали международными этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований. Проводили моделирование сенсоневральной тугоухости у белых беспородных крыс, исследовали слуховую функцию животных,

изучали гистологические изменения во внутреннем ухе лабораторных животных при шумовибрационном воздействии и исследовали влияние препарата силденафил на слух и морфологию внутреннего уха.

Выделена контрольная группа животных - группа №1, включающая 6 здоровых белых беспородных крыс, не подвергающихся воздействию раздражителей, а также 3 группы лабораторных животных из 26 особей: группа №2 из 14 особей, подвергающаяся воздействию раздражителей по особой схеме для моделирования тугоухости и группы №3 и №4 по 6 крыс в каждой, которых подвергали воздействию раздражителей и проводили лечение препаратом силденафил, соответственно, одновременно и после моделирования тугоухости. Силденафил вводили «per os» с питьевой водой (1,25 мг/кг). Распределение групп больных в соответствии с условиями эксперимента представлено в Таблице.

Таблица / Table

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПО ГРУППАМ И УСЛОВИЯМ ЭКСПЕРИМЕНТА
DISTRIBUTION OF ANIMALS BY GROUPS AND EXPERIMENTAL CONDITION**

Характеристики групп исследования Features of study groups	Группа №1 (контроль) Groupe №1 (control)	Группа Groupe №2	Группа Groupe №3	Группа Groupe №4	Всего животных/ушей Total animals / ears
Количество экспериментальных крыс/ ушей Number of experimental rats	6/ 12	14/ 28	6/ 12	6/ 12	32/ 64
Условия эксперимента/ Conditions experiment's	Здоровые интактные крысы/ Healthy intact rats	Воздействие звука, вибрации, иммобилизации по 15 мин. 10 дней. Забой на 3-й, 10-й, 20-й день/ Exposure to sound, vibration, immobilization for 15 min. 10 days Bottom for 3-th, 10-th, 20-th day	Воздействие звука, вибрации, иммобилизации по 15 мин. 10 дней, затем отсроченное лечение 10 дней силденафилом. Забой на 20-й день/ Exposure to sound, vibration, immobilization for 15 minutes 10 days, then delayed treatment 10 days sildenafil. Slaughter on the 20th day	Воздействие звука, вибрации, иммобилизации по 15 мин. 10 дней и одновременно лечение силденафилом. Забой на 10-й день/ Exposure to sound, vibration, immobilization for 15 min. 10 days and at the same time treatment with sildenafil. Slaughter on the 10th day.	Особенности воздействия по группам/ Features of impact by groups

У всех 32 лабораторных животных (64 уха) проводили оценку слуховой функции: изучали рефлекс Прейера и отоакустическую эмиссию путём регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ОАЭЧПИ) на портативной системе «OtoRead» («Interacoustics», Дания). В период формирования модели тугоухости и в процессе лечения ежедневно наблюдали за изменением рефлекса Прейера. при звуковой стимуляции и за

изменением ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ по результатам её регистрации.

Животных группы №1 (контрольной) воздействию не подвергали, им проводили определение слуховой функции, а после забоя и выделения височных костей осуществляли гистологическое исследование спирального органа.

Животных группы №2 в течение 10 суток ежедневно 1 раз в день подвергали следующему воздействию: белых беспородных крыс иммобилизовали (иммобилизационное

стрессирование), помещая в одноместную тесную клетку, а затем в течение 15 минут проводили акустическое воздействие широкополосным шумом в частотном диапазоне 355-5000 Гц при уровне звука 90 дБ в свободном звуковом поле в соответствии со способом, предложенным Т.В.Золотовой и соавт. [11,12], но дополнительно одновременно подвергали вибрационному воздействию. Вибрационное воздействие проводили, помещая клетку с животным на вибрационный стенд – «Аппарат для встряхиваний АБУ–6С» (Россия). После окончания акустического и вибрационного воздействия иммобилизацию подопытного животного прекращали. Выводили из эксперимента по 6 крыс на 3-й и 10-й дни и по 2 крысы – на 20-й день, предварительно оценивая слуховую функцию.

Животных группы №3 в течение 10 суток ежедневно 1 раз в день подвергали такому же воздействию, как в группе №2, а затем проводили лечение силденафилом 10 дней, после чего выводили крыс их эксперимента.

Животных группы №4 в течение 10 суток ежедневно 1 раз в день подвергали такому же воздействию, как в группе №2, и одновременно проводили лечение силденафилом 10 дней, после чего выводили крыс их эксперимента.

После окончания воздействия в соответствии с условиями в представленных группах животных под наркозом производили забой выведенных из эксперимента крыс в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Височные кости крыс выделяли и обрабатывали по общепринятой методике В.Ф.Аничина [13], затем готовили срезы улиток внутреннего уха, окрашивали гематоксилином-эозином и проводили гистологическое исследование. Описывали состояние структур спирального органа при его оценке методом световой микроскопии. В исследовании оценивались результаты межгрупповых различий и внутригрупповая динамика.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев, используемых для малых выборок, независящих от характера распределения – точного критерия Фишера, критерия Вилкоксона. Использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США), «Microsoft Excel».

По результатам проведенного исследования по группам лабораторных животных получены следующие данные.

Результаты исследования слуховой функции. У всех животных, включая контрольную группу 1, а также группы № 1, 2, 3, 4, 5 до начала воздействия раздражителей барабанные перепонки при отомикроскопическом исследовании были без воспалительных изменений, серые, бледные и слуховая функция соответствовала норме: зафиксирован живой, устойчивый рефлекс Прейера, а при исследовании отоакустической эмиссии (ОАЭЧПИ, ЗВОАЭ) нормальный слух имел место у всех 32 обследованных крыс (64 уха), то есть в 100% случаев.

В группе №1 (контрольной) при исследовании слуха у интактных белых беспородных крыс зафиксирован «живой» рефлекс Прейера, а результат регистрации отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ, ОАЭЧПИ) был положительным («тест прошел») у всех крыс. В группе №2 результаты исследования слуха на 3 сутки от начала воздействия раздражителей (шумового и вибрационного на фоне иммобилизации) свидетельствовали об отсутствии отклонений слуховой функции от контроля у 6 животных; 2 из них были выведены из эксперимента для гистологического исследования височных костей. На 10 сутки у всех 8 оставшихся крыс имел место отрицательный рефлекс Прейера и отрицательный результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ («тест не прошёл»), что объективно подтверждало факт тугоухости; 2 особи были выведены из эксперимента. На 20 сутки у оставшихся 2-х лабораторных животных рефлекс Прейера не вызывался и результат регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ был отрицательным, что подтверждало формирование стойкой тугоухости у этих крыс, то есть в целом в группе №2 к окончанию комплексного шумового, вибрационного и иммобилизационного воздействия тугоухость сформировалась у всех (100%) подопытных животных.

В группе №3 у всех подопытных животных на 10 сутки после ежедневного шумового и вибрационного воздействия на фоне иммобилизации, то есть по окончании моделирования тугоухости, зафиксировано угасание рефлекса Прейера, а также отрицательный результат при регистрации ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ. После отсроченного, «позднего лечения» лечения крыс силденафилом в течение 10 дней (с 10-х по 20-е сутки) показатели исследования слуха свидетельствовали об отрицательных результатах отсроченного, «позднего лечения» у большинства крыс - 83,3%, лишь у 1 крысы слух улучшился - 16,7%. После окончания воздействия и последующего лечения крыс выводили из эксперимента. В группе №4 животным на фоне шумового, вибрационного воздействия и иммобилизации одновременно проводили лечение силденафилом в течение 10 дней. В результате такого воздействия с одновременным, превентивным лечением слуховая функция оказалась нарушенной у 2-х крыс, на что указывало угасание рефлекса Прейера и результат «тест не прошел» при исследовании ЗВОАЭ и ОАЭЧПИ, что составило 33,3% случаев. У других 4-х животных, составивших 66,7% случаев, показатели исследования слуха свидетельствовали о положительных результатах «раннего лечения» и соответствовали контролю. После окончания воздействия и лечения крыс выводили из эксперимента.

Гистологическое исследование улиток височных костей белых беспородных крыс. В группе №1 - контрольной при гистологическом исследовании подготовленных препаратов улитки спиральный орган представлен внутренними (ВВК)

и наружными волосковыми (НВК), а также опорными клетками, расположенными по разные стороны туннеля, сформированного опорными клетками-столбами. На апикальной поверхности волосковых клеток имеются стереоцилии, контактирующие с покровной мембраной. В отличие от опорных фаланговых клеток волосковые клетки имеют более мелкие ядра, в которых хорошо просматривается мелкозернистый хроматин и ядрышки. Сосудистая полоска занимает около 2/3 боковой стенки. В спиральном ганглии биполярные нейроны имеют крупное светлое центрально расположенное ядро с мелкими глыбками хроматина и четким ядрышком.

Таким образом, в группе №1 гистологическое строение органа слуха животных, его структурных составляющих, морфофункциональное состояние эпителиальных, соединительнотканых и нейрональных компонентов соответствуют норме и могут составить группу сравнения. У всех лабораторных животных, подвергшихся действию раздражителей, при гистологическом исследовании препаратов улиток височных костей отмечены патологические изменения в структурах спирального органа и в спиральном ганглии различной степени выраженности в зависимости от условий моделирования. В группе №2 лабораторных животных гистологические исследования, проведенные после моделирования

СНТ путем ежедневного воздействия шума и вибрации на фоне иммобилизации в течение 10 дней показали, что отдельные ВВК и большее количество НВК отличается наличием ранних признаков апоптоза: очаги маргинации хроматина, выраженный рельеф кариолеммы, гиперхроматоз ядер. Вдоль всей улитки встречаются очаги запустения, где единичные НВК отсутствуют. Сосудистая полоска несколько отечна. Сосуды неравномерно полнокровны, чаще расширены. Некоторые опорные клетки, эпителиоциты спиральной связки слущены и находятся в состоянии цитолиза с формированием оксифильных шаровидных масс. Спиральная связка резко отечна на большем протяжении, обнаруживаются участки, не содержащие клеток. Кроме того, имеет место, умеренная инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами (Рисунок 1). Однако наиболее тяжелые изменения отмечаются в спиральном ганглии (Рисунок 2). Большинство нейронов имеют выраженные дистрофические изменения, находятся в состоянии апоптоза или цитолиза, отличаются вакуолизированной цитоплазмой и резко гиперхромными ядрами. Встречаются клетки с фрагментацией клеточной оболочки, и только единичные нейроны имеют типичные светлые ядра с глыбками хроматина и ядрышками.

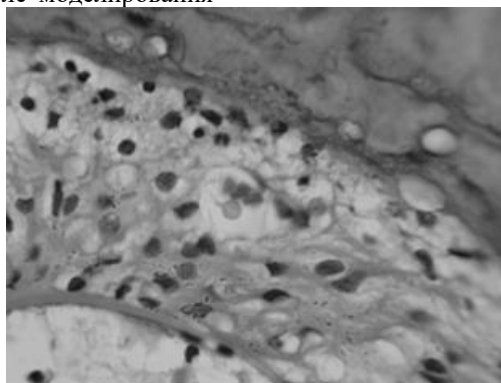


Рисунок 1. Гистологические изменения в спиральном органе белых беспородных крыс группы №2. Дистрофические изменения фибробластов спиральной связки. Отек. Инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами. Окраска гематоксилином - эозином. Увеличение 1000.

Figure 1. Histological changes in the spiral organ of white outbred rats of group 2. Dystrophic changes in fibroblasts of the spiral ligament. Edema. Infiltration by mononuclear leukocytes. Stained with hematoxylin-eosin. Increase 1000.

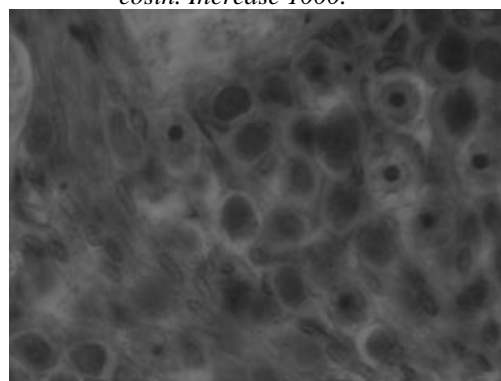


Рисунок 2. Гистологические изменения в спиральном ганглии белых беспородных крыс группы №2. Дистрофические изменения и апоптоз нейронов спирального ганглия. Окраска гематоксилином - эозином. Увеличение 1000.

Figure 2. Histological changes in the spiral ganglia of white outbred rats of group 2. Degenerative changes and apoptosis of neurons in the spiral ganglion. Stained with hematoxylin-eosin. Increase 1000.

Таким образом, проведенные гистологические исследования спирального органа в группе №2 животных после моделирования СНТ свидетельствуют об изменениях морфологических показателей относительно группы 1 контроля с признаками повреждения спирального органа, являющимися морфологической основой сенсоневральной тугоухости. Основными выявленными нарушениями при этом являются: выраженные дистрофические изменения нейронов спирального ганглия и гибель их по типу апоптоза; на фоне сохранившихся, но в ряде случаев с ранними признаками апоптоза ВВК определяются одиночные бреши с отсутствием НВК; выраженные слущивание и лизис эпителиоцитов спирального выступа и спиральной связки; дистрофические изменения и гибель фибробластов в спиральной связке, увеличение площади бесклеточных пространств в ней и усиление мононукlearной лейкоцитарной инфильтрации.

Влияние силденафила на внутреннее ухо белых беспородных крыс при экспериментальном моделировании тугоухости. При гистологическом исследовании в группе №3 лабораторных животных с отсроченным использованием *per os* силденафила после завершения моделирования СНТ (путем озвучивания и вибрации на фоне иммобилизации) выявлены следующие изменения: ВВК сохранены, не изменены, НВК сохранены, некоторые имеют ранние признаки апоптоза, такие как подчеркнутая четкость кариолеммы, маргинация хроматина, гиперхроматоз ядер на всем протяжении спирального органа. Межклеточные пространства между фаланговыми клетками несколько расширены. Опорные клетки Гензена, наружные поддерживающие клетки Клаудиуса

дистрофически изменены, вакуолизованы, некоторые в состоянии цитолиза. Сосудистая полоска без особенностей. Спиральная связка очагово отечна с уменьшением клеточности и с небольшой инфильтрацией мононукlearными лейкоцитами. Эпителий спирального выступа и спиральной связки в состоянии лизиса. Нейроны спирального ганглия со слабо выраженным перичеселлюлярным отеком, некоторые – набухшие, дистрофически изменены с вакуолизированной цитоплазмой и гиперхромным ядром. Однако в сравнении с группой №2 гораздо чаще встречаются нейроны с типичными светлыми ядрами и ядрышками. Просвет вестибулярной лестницы и улиткового канала свободны. В просвете барабанной лестницы встречаются эритроциты. Следовательно, отсроченное применение силденафила после шумовибрационного воздействия, хотя и не приводит к выраженному функциональному эффекту в отношении слуха, но уменьшает выраженность морфологических изменений в спиральном органе, сосудистой полоске, спиральном ганглии. В группе №4 лабораторных животных при моделировании СНТ с использованием шумового, вибрационного воздействия на фоне иммобилизации с одновременным введением животным «*per os*» силденафила в течение 10 дней получены следующие результаты: ВВК (внутренние волосковые клетки) не изменены, НВК (наружные волосковые клетки) на протяжении всего улиткового канала сохранены, некоторые имеют признаки раннего апоптоза с подчеркнутым рельефом кариолеммы, иногда – маргинацией хроматина или гиперхромностью ядер (Рисунок 3).

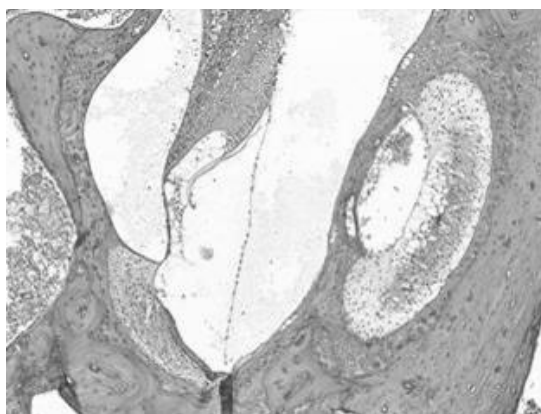


Рисунок 3. Гистологические изменения в спиральном органе белых беспородных крыс группы №4 (одновременное применение силденафила). Сохранность спирального органа и волосковых клеток.

Окраска гематоксилином - эозином. Увеличение - 100.

Figure 3. - Histological changes in the spiral organ of white outbred rats of group 4 (simultaneous use of sildenafil). Preservation of the spiral organ and hair cells. Stained with hematoxylin-eosin. Increase-100.

Покровная мембрана имеет обычное строение. Опорные и поддерживающие клетки не изменены, но межклеточные пространства между наружными фаланговыми клетками несколько расширены. В

просвете туннеля определяются нервные волокна. В сосудистой полоске отмечается слабо выраженный межклеточный отек. Сосуды расширены. Спиральная связка очагово отечна с

некоторым уменьшением клеточности при слабо выраженных дистрофических изменениях отдельных фибробластов. Сосуды расширены. Отмечается слущивание и цитоллиз эпителия спиральной связки и спирального выступа. В спиральном ганглии определяется небольшой отек

стромы, набухание отдельных нейронов с вакуолизацией цитоплазмы и гиперхромностью ядер некоторых из них. Однако большинство нейронов имеют характерные для нервной ткани светлые ядра с небольшими глыбками хроматина и ядрышками. (Рисунок 4).

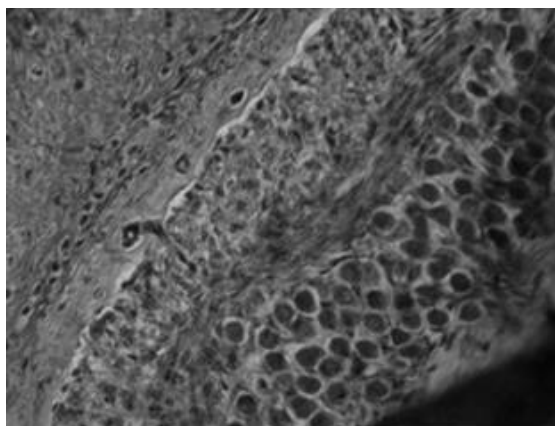


Рисунок 4. Гистологические изменения в спиральном ганглии белых беспородных крыс группы №4 (одновременное применение силденафила). Удовлетворительная сохранность нейронов спирального ганглия при небольшом перичеллюлярном отеке и некоторой гиперхромности отдельных ядер. Окраска гематоксилином -эозином. Увеличение 400.

Figure 4. Histological changes in the spiral ganglia of white outbred rats of group 4 (simultaneous use of sildenafil). Satisfactory preservation of the neurons of the spiral ganglion with a small pericellular edema and some hyperchromicity of individual nuclei. Stained with hematoxylin-eosin. Increase 400.

Просвет вестибулярной лестницы чаще свободен. В улитковом канале в некоторых случаях встречаются небольшие скопления сетчатых эозинофильных масс. В барабанной лестнице определяются одиночные или небольшие скопления эритроцитов. Представленные данные свидетельствуют о менее выраженных альтерациях спирального органа при одновременном применении силденафила в сравнении с отсроченным его использованием.

Таким образом, проведенные гистологические исследования показали следующее:

- воздействие с применением шума и вибрации на фоне иммобилизационного стрессирования по предлагаемой схеме вызывает у лабораторных животных СНТ, что наряду с физиологическими тестами документировано гистологическими показателями: изменения волосковых клеток, особенно НВК, преимущественно по пути апоптоза, выраженные повреждения нейронов спирального ганглия (значительный перичеллюлярный отек, набухание нейронов, апоптоз);

- наличие ранних апоптотических признаков в НВК, иногда - выпадения единичных НВК;

- нарушение микроциркуляции с формированием сладж синдрома, нарушением проницаемости сосудистой стенки, развитием гипоксии и отеков;

- сладж, отек интерстиция, дистрофия фибробластов спиральной связки, слущивание, цитоллиз поддерживающих клеток и эпителиоцитов спиральной связки;

- при развитии СНТ у крыс отмечена эффективность силденафила.

Улучшение микроциркуляторных показателей уменьшает выраженность патологических изменений в спиральном органе и степень поражения НВК и нейронов спирального ганглия в том числе, что позволит рекомендовать их использование для лечебно-профилактических целей.

Проведенное исследование доказывает эффективность предложенного способа моделирования сенсоневральной тугоухости у животных - белых беспородных крыс, основанного на комплексном воздействии шумового и вибрационного факторов на фоне иммобилизационного стрессирования по использованной схеме и параметрам (группа №2). Факт наступления тугоухости доказан двумя достоверными методами исследований: функциональным при регистрации различных видов отоакустической эмиссии и гистологическим при исследовании препаратов внутреннего уха височных костей животных с констатацией нарушений клеточных и мембранных структур спирального органа, достоверно подтверждающих сенсоневральные нарушения в 100 % случаев. Морфологические данные, полученные при изучении препаратов улиток внутреннего уха после примененных условий воздействия, отличались признаками микроциркуляторных расстройств, выраженностью отека, наличием сладжа, нарушенным морфофункциональным состоянием различных тканей и клеток спирального органа, особенно, нейронов спирального ганглия, что соответствует признакам вторичной транссинаптической нейродегенерации. Клеточные повреждения при примененных условиях

шумовибрационного воздействия чаще наблюдались в виде апоптических изменений, подобно тому, как это происходит при моделировании ототоксической СНТ по данным ряда исследований [3,14,15]. Что касается полученных нами нетипичных данных о более выраженных морфологических нарушениях спирального ганглия, а не волосковых клеток, то они также согласуются с результатами исследований некоторых других авторов о приоритетном поражении нейронов спирального ганглия [16]. Учитывая выявленные механизмы патогенеза СНТ, такие как апоптические изменения клеток, сосудистые нарушения в спиральном органе, поиск лекарственных препаратов для лечения СНТ может быть направлен именно на коррекцию этих звеньев при акустическом и вибрационном повреждении внутреннего уха человека. Апробация новых препаратов на доклиническом этапе может быть проведена с использованием предложенного способа моделирования СНТ у белых беспородных крыс. Используя препарат силденафил в настоящем исследовании, мы рассчитывали на его сосудистое действие. Лишь в единичных зарубежных исследованиях имеются данные об использовании силденафила при акустической травме и его влиянии на внутреннее ухо лабораторных мышей [17]. Проведенные гистологические исследования показали, что использование силденафила после моделирования СНТ несколько уменьшает выраженность патологических изменений в спиральном органе, уменьшая степень поражения НВК и нейронов, и, следовательно, оказывая некоторое протективное воздействие на различные структуры спирального органа, в том числе нейроны и НВК. Соответственно для предотвращения дальнейшего прогрессирования СНТ силденафил может быть использован с лечебно-профилактической целью. При этом гистологически отмечается: уменьшение отечности ткани спирального органа животных как показатель улучшенной микроциркуляции; лучшая сохранность НВК и нейронов с уменьшением частоты и степени выраженности апоптоза этих клеток на всем протяжении спирального органа; снижение выраженности дистрофических изменений опорных клеток и фибробластов спиральной связки спирального органа.

Более обнадеживает превентивное использование силденафила одновременно с моделированием шумовибрационной тугоухости у животных. Проведенные гистологические исследования показали, что одновременное с моделированием СНТ использование силденафила предупреждает развитие или уменьшает выраженность повреждения различных структур спирального органа, в том числе, хотя и в несколько меньшей степени, и нейронов спирального ганглия, что связано с более выраженным повреждением нейронов при моделировании. Этот фрагмент наших исследований доказывает некоторую эффективность сосудорасширяющего средства силденафил при развитии СНТ, протективные

свойства которого можно связать с уменьшением микроциркуляторных расстройств: выраженностью отеков, наличием сладжа, морфофункциональным состоянием различных тканей и клеток спирального органа, но особенно нейронов спирального ганглия, как более повреждаемых и поэтому менее сохранившихся. Патология последних в нашем эксперименте при моделировании СНТ соответствует вторичной трансинаптической нейродегенерации. Анализ представленных данных позволяет отметить, наряду с обнаруженными нарушениями нейроэпителиальных клеток спирального органа, особую уязвимость нейронов спирального ганглия при предложенном способе моделирования СНТ и их важную роль в патогенезе этого заболевания; подчеркнуть свойство силденафила, препарата с сосудорасширяющим эффектом, как протектора в отношении различных структур спирального органа, в том числе и нейронов спирального ганглия, и возможность рекомендовать силденафил для использования в качестве лечебно-профилактического средства при сверхпороговых или пограничных звуковых и вибрационных воздействиях на орган слуха.

Выводы из данного исследования и перспективы дальнейшего развития в этом направлении. Шумовибрационное воздействие на фоне иммобилизации вызывает у белых беспородных крыс в хроническом эксперименте изменения, характерные для сенсоневральной тугоухости, что подтверждается функциональными и морфологическими методиками. Морфологические изменения во внутреннем ухе у лабораторных животных после моделирования шумовибрационного воздействия на фоне иммобилизации характеризуются признаками нарушения микроциркуляции в спиральном органе и спиральном ганглии, наличием кровоизлияний, отека, дистрофическими нарушениями и признаками апоптоза.

Медикаментозная терапия силденафилом оказалась эффективной при его использовании у лабораторных крыс, подвергшихся действию шумовибрационного раздражителя в условиях иммобилизации, особенно, при одновременном с моделированием применением силденафила. Силденафил, как средство с сосудистым эффектом, проявляет в эксперименте при шумовибрационном воздействии на крыс свойства протектора в отношении различных структур спирального органа, в том числе волосковых клеток и нейронов спирального ганглия, приводя к уменьшению выраженности морфологических нарушений в них.

Полученные результаты позволяют надеяться на успешное применение силденафила во врачебной практике после проведения клинических исследований в качестве лечебно-профилактического средства при звуковых и вибрационных воздействиях на орган слуха с целью предотвращения возникновения сенсоневральной тугоухости или её прогрессирования.

Список литературы:

1. Пальчун В.Т. Клинические особенности острой нейросенсорной тугоухости, сопровождающейся головокружением / В.Т. Пальчун, А.Л. Гусева, Ю.В. Левина, С.Д. Чистов//Вестник оториноларингологии. – 2016.– №1. – С. 8-12. doi: 10.17116 /otorino 20168118-12.
2. Андреева К. П. Основы менеджмента. Практическое обозрение терминологии / К. П. Андреева//Менеджмент и Управление. – 2014. – уч.– К-234 с.
3. Wu С.М. Recurrens of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective cohort study/С.М. Wu//Otol. Neurotol. – 2014 - 35(10): 1736-1741. doi: 101097/MAO.0000000000000630.
4. Золотова Т.В. Сенсоневральная тугоухость/ Т.В. Золотова – Ростов-на-Дону: ЗАО «Книга» - 2013. – 544 с.
5. Маерович И.М. Гематолабиринтный барьер / И.М. Маерович – Л.: Медицина. - 1973. – 126 с.
6. Кудеева Я.Ю. Токсическое поражение внутреннего уха под воздействием цисплатина. Экспериментальное исследование / Я.Ю. Кудеева, Е.В. Байбакова, М.А. Чугунова, Н.В. Резакова//Российская оториноларингология. – 2015.– №2(75). – С. 43-47.
7. Паневин А.А. Увеличение отопротективного эффекта гидрокортизона в составе суспензии из наночастиц повидона / А.А. Паневин, С.Г. Журавский// Материалы XIX съезда оториноларингологов России. – СПб: 2016.– С. 328.
8. Beurg M. The mechanism of pneumolysin-induced cochlear hair cell death in the rat / M.Beurg, A.Hafidi, L. Skinner// Physiol. 2005 - 568(1) – P. 211–227.
9. Wong A.C.Y. Noise-induced hearing loss in the 21st century: A research and translational update / A.C.Y. Wong, K.E. Froud, Y.S.Y. Hsieh // World Journal of Otorhinolaryngology. – 2013. - 3(3). – P. 58-70.
10. Müller M., Tisch M., Maier H. Löwenheim Begrenzung chronischer Hörverluste durch locale Glukokortikoidgabe Meerschweinchen mit akutem Lärmtrauma / M. Müller, M.Tisch, H. Maier//HNO. – 2016. – 64. - 831–840. doi: 10.1007/s00106-016-0256-1.
11. Овсянников В.Г. Патологические изменения во внутреннем ухе при экспериментальном моделировании сенсоневральной тугоухости у животных / В.Г. Овсянников, Т.В. Золотова, Е.В. Лобзина, Н.В. Дубинская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – 25(3). – С.82-87. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-3-82-87.
12. Способ моделирования сенсоневральной тугоухости. Патент № 2627155, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заявка: 2016133837, 17.08.2016; публикация 03.08.2017. Бюл. № 22.
13. Золотова Т.В. Моделирование сенсоневральной тугоухости в эксперименте / Т.В. Золотова, В.Г. Овсянников, Н.В. Дубинская, Е.В. Лобзина // Российская оториноларингология. – 2018. - №2. – С.35-38. doi: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-82-87.
14. Аничин В.Ф. Методы гистологической обработки ушного лабиринта / В.Ф. Аничин // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1978. – Т.75 – №8. – С.77-83.
15. Золотова Т.В. Экспериментальная сенсоневральная тугоухость ототоксического генеза у животных: апоптический путь гибели клеток спирального органа / Т.В.Золотова, С.Н. Панченко // Вестник оториноларингологии. – 2010. – №4. – С.29-32.
16. Wong, A.C.Y. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea / A.C.Y. Wong, F.R. Allen//Front Aging Neurosci. - 2015. - V.7. - P. 58.
17. Fernandez K.A. Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in «recovered» ears / K.A. Fernandez, P.W. Jeffers, K. Lall, M.C. Liberman, S.G.Kujawa//Journal of Neuroscience. – 2015. - 35 (19). P.7509-7520. doi:10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015.
18. Liang Y., Zhang S., Zhang X. Effect of sildenafil on morphology to noise-induced hearing loss in guinea pigs / Y. Liang, S. Zhang, X. Zhang // Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. – 2015. - 29(13). – P. 216-220.
19. Исследование не имело спонсорской поддержки/ The study did not have sponsorship.
20. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов/The authors declare no conflict of interest.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Demydova I. V.

Assistant of the department of biotechnology
National University of Pharmacy

Rybalkin M. V.

Doctor of Pharmacy, assistant professor,
Assistant professor of the department of biotechnology
National University of Pharmacy

Strelnikov. L. S.

Doctor of Pharmacy, professor
Head of the department of biotechnology
National University of Pharmacy

Strilets O. P.

Doctor of Pharmacy, professor
Professor of the department of biotechnology
National University of Pharmacy

ANALYSIS OF THE MARKET OF ANTI-GROWN DRUGS IN UKRAINE

Демидова Ірина Вікторівна

Асистент кафедри біотехнології
Національний Фармацевтичний Університет

Рибалкін Микола Вікторович

Доктор фармацевтичних наук, доцент
Доцент кафедри біотехнології

Національний Фармацевтичний Університет

Стрельников Леонід Семенович

Доктор фармацевтичних наук, професор
Завідуючий кафедрою біотехнології

Національний Фармацевтичний Університет

Стрілець Оксана Петрівна

Доктор фармацевтичних наук, професор
Професор кафедри біотехнології

Національний Фармацевтичний Університет

АНАЛІЗ РИНКУ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Summary: analysis of the pharmaceutical market of Ukraine for antifungal drugs.

Анотація: У публікації наведений аналіз фармацевтичного ринку України протигрибкових лікарських засобів.

Key words: antifungal drugs, pharmaceutical market of Ukraine, country importers, pharmaceutical forms, vulvovaginal candidiasis.

Ключові слова: протигрибкові лікарські засоби, фармацевтичний ринок України, країни-імпортери, лікарські форми, вульвовагінальний кандидоз.

Вступ. Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) являє собою інфекційне ураження слизової оболонки вульви та піхви, спричинене грибами роду *Candida* [11, 14]. Відомо, що 75 % жінок мають як мінімум один епізод неускладненого ВВК в той чи інший період свого життя, а 40–45 % – два епізоди або більше [1, 2, 4]. Прийнято вважати, що основним збудником ВВК на сьогодні є *Candida albicans*. Однак, останніми роками різні дослідники все частіше визначають основними збудниками ВВК інші види грибів роду *Candida* (*Candida non-albicans*), зокрема *Candida glabrata*. Клінічне значення цього факту полягає в тому, що гриби *Candida non-albicans* характеризуються більшою резистентністю до протигрибкових препаратів

триазолового ряду [2, 3, 6]. Серед причин, які сприяють виникненню дисбіозу, можна виділити дві групи факторів, одна з них – **зовнішні фактори**, до яких відносять: застосування системних препаратів, зокрема гормонів, цитостатиків, кортикостероїдів, антибіотиків, імунодепресантів, нераціональне застосування спринцювань, засобів жіночої гігієни, стреси, неправильне харчування та інші чинники [5, 7, 8, 10]. Також виділяють низку **ендогенних факторів**, які сприяють маніфестації патологічного процесу: стани, які супроводжуються змінами загального та місцевого імунітету, ендокринопатії, зміни гормонального статусу, які супроводжують різні періоди життя жінки, та інші чинники [9, 10, 12, 13].

Зростання частоти змішаних вагінітів, у тому числі змішаних кандидозних вагінітів, визначає увагу до можливостей комбінованої терапії на основі імуномодулятора [15], а саме інтерферону, пробіотичної суміші біфідо- та лактобактерій та препаратів імідазолового ряду, а саме похідних імідазолового ряду, які не потрапляють до системного кровотоку, діють місцево на збудник і не несуть за собою загрози для жіночого здоров'я. Попередньо необхідно провести маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України протигрибкових лікарських засобів і з'ясувати асортимент протигрибкових лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, який зараз використовується для лікування ВВК в Україні.

Метою дослідження є аналіз фармацевтичного ринку України протигрибкових лікарських засобів.

Матеріали та методи. При дослідженні ринку протигрибкових лікарських засобів був використаний електронний ресурс Державного реєстру лікарських засобів України, а також АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) прийнята ВООЗ в якості міжнародного стандарту методології, призначеної для проведення статистичних досліджень в області споживання лікарських засобів в різних країнах.

Основні Результати. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на листопад 2018 року, асортимент такий :

J01 «Противірибкові препарати системної дії», підгруп J01 Противірибкові препарати системної дії:

А – противірибкові антибіотики, 4 торговельні найменування (1 %);

В – похідні імідазолу, 0 торговельних найменувань;

С – похідні тріазолу, 53 торговельні найменування (21,8%);

Х – інші противірибкові препарати для системного використання, 5 торговельних найменувань (2,1 %) , загальна кількість 60 торговельних найменувань (25 %).

G01 «Антисептики та противірибкові препарати для гінекологічних захворювань» а) G01A Антисептики та противірибкові препарати для гінекологічних захворювань:

А — антибіотики, 7 торговельних найменувань (4,7 %);

В — сполуки миш'яку, 0 торговельних найменувань;

С — похідні хіноліну, 3 торговельних найменування (0,85 %);

Д — органічні кислоти, 1 торговельне найменування (0,42 %);

Е — сульфаніламід, 0 торговельних найменувань;

Ф — похідні імідазолу, 32 торговельних найменувань (19,0 %);

Г — похідні тріазолу, 0 торговельних найменувань;

Х — інші антисептики та протимікробні препарати для лікування гінекологічних захворювань, 18 торговельних найменувань (11,0 %), загальна кількість — 61 торговельне найменування (36,0 %). б) *G01B* Антисептики та протимікробні препарати для лікування гінекологічних захворювань у комбінації з кортикостероїдами:

А — антибіотики та кортикостероїди, 0 торговельних найменувань;

С — похідні хіноліну та кортикостероїдів, 0 торговельних найменувань;

Д — антисептики та кортикостероїди, 0 торговельних найменувань;

Е — сульфаніламід та кортикостероїди, 0 торговельних найменувань;

Ф — похідні імідазолу та кортикостероїди, 5 торговельних найменувань (2,1 %), загальна кількість — 5 торговельних найменувань (2,1 %).

D01 «Противірибкові препарати для лікування захворювань шкіри» та підгрупи: а) *D01A* Противірибкові препарати для лікування захворювань шкіри:

А — антибіотики, 2 торговельні найменування (1,3 %);

С — похідні імідазолу та тріазолу, 30 торговельних найменувань (15,3 %);

Е — інші противірибкові препарати для місцевого застосування, 21 торговельне найменування (16,5 %), загальна кількість — 53 торговельних найменувань (33,1 %). б) *D01B* Противірибкові препарати для системного використання:

А — противірибкові препарати для системного використання, 11 торговельних найменувань (4,7 %), загальна кількість — 11 торговельних найменувань (4,7 %).

Кількість усіх противірибкових препаратів – 191 торговельних найменувань (100 %). Результати досліджень наведені в таблиці 1.

АНАЛІЗ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Код АТС - класифікації	Кількість торговельних марок з урахуванням усіх виробників	Питома вага (%) від загальної кількості торговельних марок
J01 «Противіробкові препарати системної дії»		
J01AA – противіробкові антибіотики	4	0,85
J01AC – похідні тріазолу	53	21,2
J01AX - інші	5	2,1
Всього	62	24,1
G01A «Антисептики та противіробкові препарати для гінекологічних захворювань»		
G01AA – антибіотики	7	4,7
G01AC – похідні хіноліну	3	0,85
G01 AD – органічні кислоти	1	0,42
G01 AF – похідні імідазолу	32	19,0
G01 AX – інші антисептики та протимікробні препарати для лікування у гінекології	18	11,0
Всього	61	36,0
G01 B «Антисептики та противіробкові препарати для гінекологічних захворювань»		
G01 BF – похідні імідазолу та кортикостероїдів	5	2,1
Всього	5	2,1
D01 A «Противіробкові препарати для лікування захворювань шкіри»		
D01 AA - антибіотики	2	1,3
D01 AC - похідні імідазолу та тріазолу	30	15,3
D01 AE – інші противіробкові препарати для місцевого застосування	20	16,5
Всього	52	33,1
D01 B «Противіробкові препарати для лікування захворювань шкіри»		
D01 BA – противіробкові препарати для системного використання	11	4,7
Всього	11	4,7
G01B «Протимікробні / антисептичні препарати в комбінації »		
G01BF - Похідні імідазолу і кортикостероїди	4	1,2
Всього	4	1,2
Разом	195	100

За даними проведених досліджень встановлено, що станом на 1 січня 2019 рік розподіл противіробкових препаратів залежно від форми випуску наступний: капсули 15 %, супозиторії 12 %, креми 11,5 %, розчини 11,5 %, суспензії 1 %, порошки 2,3 %, креми вагінальні 2,6 %, капсули вагінальні 4 %, таблетки вагінальні 9,5 %, песарії 6,5 %, гелі вагінальні 0,5 %, мазі 4 %, крем 10,7 %, шампуні 2,5 %, гелі 2,6 %, спреї 2,1 %, лаки 1,2 %. Результати досліджень представлені на рис. 1. Наряду з цим ринок лікарських засобів України налічує 4 торговельні марки комбінованих препаратів на основі похідних імідазолу, вони

широко використовуються, деякі з них доступні вагітним жінкам.

За результатами досліджень країн-виробників противіробкових препаратів встановлено, що на фармацевтичний ринок України препарати закордонного виробництва постачаються з 24 країн світу. Основними країнами, які імпортують препарати для лікування грибкових захворювань є Індія, Німеччина та Італія. Українські виробники постачають 45 % препаратів для лікування грибкових захворювань від загальної кількості. Результати досліджень наведені на рисунку 2[5].

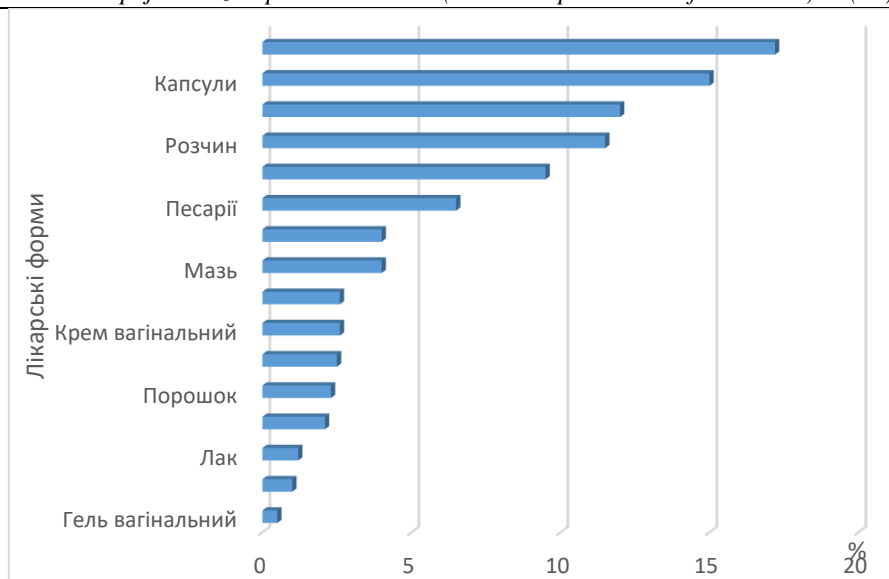


Рис.1. Розподіл лікарських засобів протигрибкової дії залежно від форми випуску.

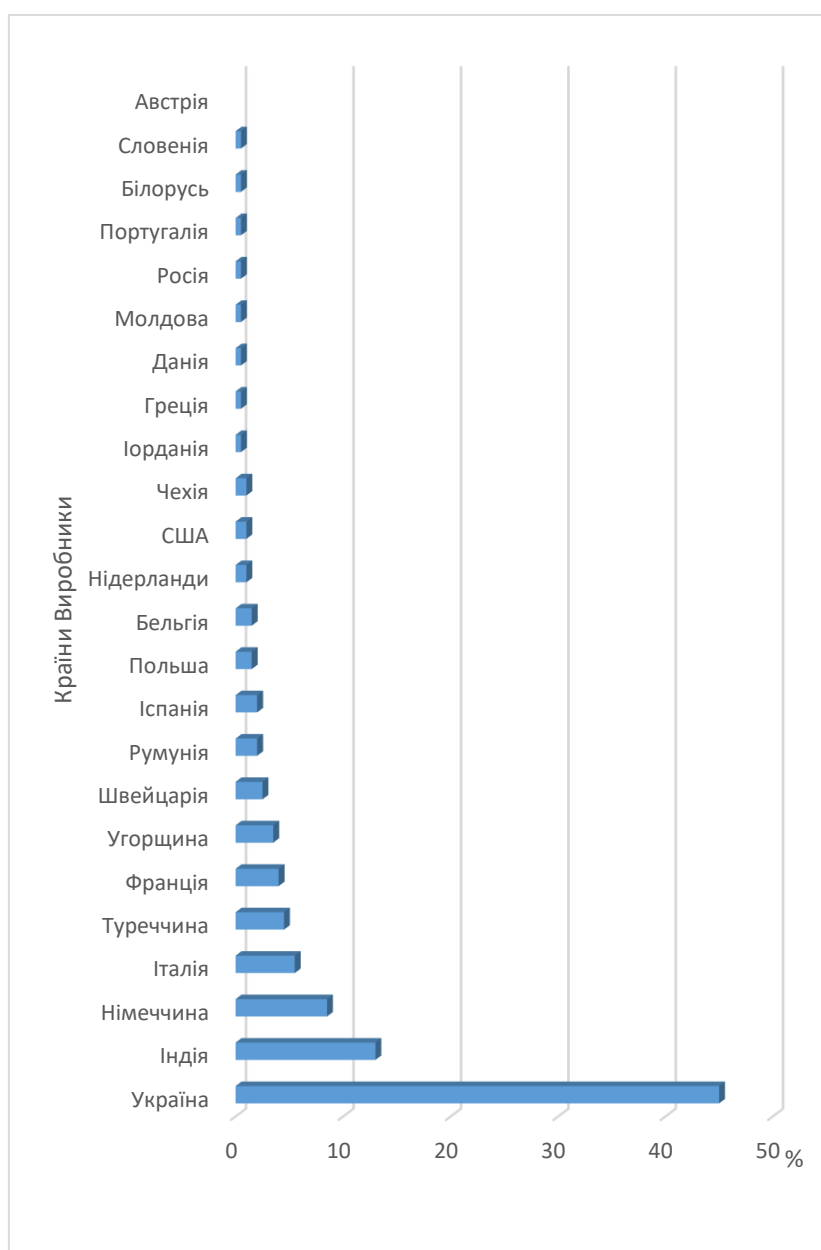


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів протигрибкової дії залежно від країни експортера

Висновки. Сучасний фармацевтичний ринок протигрибкових лікарських засобів представлений понад 195 торговельними марками, але в основному синтетичного походження. За міжнародною АТС-класифікацією, найбільш насиченими є сегменти триазолу та імідазолу. В Україну експортуються протигрибкові препарати з 24 країн світу.

Протигрибкові препарати представлені багатьма видами лікарських форм, більшу частку з яких займають капсули 15 %, супозиторії вагінальні 11,9 %, креми 11,5 % та розчини 11,5 %. Основними державами-імпортерами є Італія 5,5 %, Індія 13 %, Туреччина 4,5 % та Німеччина 8,5 %. З метою розширення асортименту протигрибкових лікарських препаратів доцільно розробити склад і технологію нового вітчизняного лікарського препарату, яким може бути комбінований лікарський засіб на основі інтерферону, антимікотиків та пробіотиків[5].

Список літератури

1. Голубка О. В. Поширення кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики / О. В. Голубка // *Annals of Mechnikov Institute*. — 2011. — Т. 2. — С. 51–59.
2. Федотов В.П., Дюдюн А.Д. Урогенитальный кандидоз // *Международный научно-практический журнал по современным проблемам патогенеза, диагностики и лечения микозов* – 2012. - N 1. - С. 103-110.
3. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування / О. І. Тихонов, О. Є. Фролова, О. П. Гудзенко [та ін.] // *Соціал pharmacy in health care*. — 2015. — Т. 2, № 2. — С. 77–81
4. Сахарук Н. А. Чувствительность штаммов *Candida albicans*, изолированных от пациентов с хроническими кожными заболеваниями к антимикотическим антибиотикам и растительным антисептикам / Н. А. Сахарук, А. В. Фролова // *Медицинская панорама: рецензируемый научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины*. — 2009. — N 1. — С. 57–59.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
6. Сергеев А.Ю. Иммунитет при кандидозе // *Международный научно-практический журнал по иммунологии и инфектологии*. – 2018. . - N 2. - С. 18-20.
7. Дроговоз С. М. Фармакологія-Cito: підручник / Дроговоз С. М. .—X. : «СІМ», 2010.— 236 с.
8. Kullberg B. J. Invasive Candidiasis / B. J. Kullberg, M. C. Arendrup // *N Engl J Med*. - 2015. - Vol. 373. P. 1445–1456
9. Борщ С. К. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника / С. К. Борщ, Т. Р. Масляк // *Сучасна гастроентерологія*. — 2011. — № 4. —С. 30–39.
10. «Biotechnological aspects of the creation of drugs for the treatment of candidiasis : the definition of the concentration of interferon and antimycotics »/ І.В. Демидова, М.В. Рибалкін. VI Науково-практична конференція школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво», м. Київ, 1 листопада 2018 р., с 14 – 15.
11. «Аналіз ринку протигрибкових лікарських засобів України» / Демидова І.В., Рибалкін М.В., Стрілець О. П., Стрельников Л. С. VII Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і Біотехнології», м.Харків, 22 листопада 2018 р.
12. Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам. [Електронний ресурс] // Москва. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.himedialabs.ru/download/fungal.pdf>
13. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. - М.: Мед. Лит., 2006. - 264 с.
14. Коновалова Т.С., Степаненко В.І. Кандидозний вульвовагініт: сучасний погляд на проблему // *Український журнал дерматології та венерології*. -- 2005. - № 3. - С. 219.
15. Finter, N. B. The classification and biological functions of the interferons. A review. *Journal of Hepatology*. 3 Suppl 2, 2006. – 265 с.

#7 (47), 2019 część 1
Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)
Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#7 (47), 2019 part 1
East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)
The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com>