

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (177) 2021



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновник

Одеський національний медичний університет МОЗ України

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар

Доцент Я. В. БЕСЕДА

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський, В. В. Грубнік, О. В. Деньга, Б. С. Запорожченко, В. Г. Марічерета, В. В. Ніколаєвський, А. С. Сон, Т. В. Стоєва, К. О. Талалаєв, Л. М. Унгурян, Ю. П. Харченко, О. А. Шандра, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (177) 2021

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-50-32,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@onmedu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

О. В. Бровкін

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

Технічний редактор

Р. В. Мерешко

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Фото на обкладинці:

А. В. Попов

На фото:

На березі Чорного моря

Одеський медичний журнал

№ 5 (177) 2021

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5

Журнал зареєстровано
в Міністерстві юстиції України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 20.12.2021.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 10,23.

Тираж 130. Зам. 2376.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ
ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ
ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ
З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В МЕЖАХ
ДОСЛІДЖЕННЯ ЇЇ ФАРМАКОКІНЕТИКИ
Г. Г. Відавська, С. Б. Стречень

PROSPECTS FOR INTRODUCTION OF
THE THREE-COMPONENT COORDINATION
COMPOUND OF HERMANIUM OXYETHYLIDENED
DIPHOSPHONATE WITH NICOTIC ACID
AT STUDY OF
ITS PHARMACOKINETICS
G. G. Vidavska, S. B. Strechen 5

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТЕРМІНАЛЬНОЇ ЛАНКИ ГЛІКОЛІЗУ
В М'ЯЗАХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН
ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ
Г. Ф. Степанов, А. А. Костіна, А. А. Дімова

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
THE TERMINAL LINK OF GLYCOLYSIS IN
THE MUSCLES OF ADULT ANIMALS AND
THEIR OFFSPRING
G. F. Stepanov, A. A. Kostina, A. A. Dimova 9

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ
ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ
І. О. Шижкін, В. Ю. Анісімов,
О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт

ACUTE TOXICITY OF OCTENIDINE
HEXAFLUOROSILICATE
I. O. Shyshkin, V. Yu. Anisimov,
O. V. Nikitin, V. O. Helmboldt 14



Одеса

Одеський медуніверситет

2021





СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ

ЖІНКАМ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

I. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, К. М. Шпрайдун

MODERN CONCEPT OF RENDERING AID TO WOMEN WITH OVARIAN APOPLEXY

I. Z. Hladchuk, O. Ya. Nazarenko, K. M. Shpraidun 18

ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ

ТА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ

НА КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

З МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ШЛУНКА

В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков, В. Є. Максимовський,

Д. В. Атанасов, М. С. Четверіков, В. В. Четверікова-Овчинник

THE EFFECT OF CYTOREDUCTIVE SURGERY AND

INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION (HIPEC)

ON THE CLINICAL OUTCOME OF TREATMENT OF

PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

V. M. Sokolov, O. V. Bondar, S. G. Chetverikov, V. Ye. Maksymovskiy,

D. V. Atanasov, M. S. Chetverikov, V. V. Chetverikova-Ovchynnyk 23

БІОМЕХАНИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕНЬ

У ХВОРИХ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК

ЗАДНЬОГО ВІДДІЛУ СТОПИ

О. І. Бодня

BIOMECHANICAL FEATURES OF STUDIES IN

PATIENTS WITH FRACTURES OF THE BONES OF

THE POSTERIOR PART OF THE FOOT

O. I. Bodnia 32

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Г. К. Копійка, Т. Ю. Кравченко, Н. Г. Лотиш, В. В. Зарецька

FEATURES OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COURSE IN

CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

G. K. Kopyika, T. Yu. Kravchenko, N. G. Lotysh, V. V. Zaretska 36

ХАРАКТЕР ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІКИ ОКА

ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПЕРЕДНІЙ ІДІОПАТИЧНИЙ УВЕЇТ,

УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА

З ПЕРЕХОДОМ ЙОГО В АТРОФІЮ

О. В. Ковтун, Л. В. Венгер, Н. І. Храменко

THE NATURE OF CHANGES IN THE HEMODYNAMICS OF

THE EYES OF PATIENTS WITH CHRONIC ANTERIOR IDIOPATHIC

UVEITIS COMPLICATED BY OPTIC NEURITIS WITH TRANSITION TO ATROPHY

O. V. Kovtun, L. V. Venger, N. I. Khramenko 40



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВИТРАТ НА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНУ ДОПОМОГУ І РЕСУРСНІ ПРОБЛЕМИ

Родні П. Джонс

THE EPIDEMIOLOGY OF HEALTH AND SOCIAL CARE AND CAPACITY SHOCKS

Rodney P Jones 48



БІОХІМІЯ КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва BIOCHEMISTRY OF SHORT-TERM AND LONG-TERM MEMORY G. F. Stepanov, N. Ye. Yasinenko, V. L. Davydenko, A. G. Vasylieva	53
--	----

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В. І. Величко, Є. О. Тулянцева, В. І. Синенко, Г. В. Корнован DIABETES MELLITUS AND COGNITIVE IMPAIRMENT. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM V. I. Velychko, Ye. O. Tuliantseva, V. I. Synenko, H. V. Kornovan	59
---	----



Випадок із лікарської практики

Medical Case

БЕЗОАР У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ПЕДІАТРА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК — СИНДРОМ РАПУНЦЕЛЬ М. В. Дубковська, Т. М. Хіменко, О. В. Кочкар'ов, О. В. Федоренко BEZOAR IN THE PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONER AND PEDIATRICIAN: CLINICAL CASE — RAPUNZEL SYNDROME M. V. Dubkovska, T. M. Khimenko, O. V. Kochkarov, O. V. Fedorenko	65
--	----

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ПАЦІЄНТ ІЗ БОЛЕМ У ПЛЕЧІ НА ПРИЙОМІ У СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ В. М. Назарян, В. І. Величко, В. І. Синенко, С. Ф. Коваленко CASE STUDY: MANAGEMENT OF PATIENT WITH SHOULDER PAIN BY GENERAL PRACTITIONER V. M. Nazarian, V. I. Velychko, V. I. Synenko, S. F. Kovalenko	71
---	----

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ МІОПАТІЇ МІОШІ ТА ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ІНШИМИ ВИДАМИ СПАДКОВИХ МІОПАТІЙ К. С. Саражина, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон STUDY OF CLINICAL CASES OF MYOCHE'S MYOPATHY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH OTHER TYPES OF ADVERSE MYOPATHIES K. C. Sarazhyna, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son	74
--	----



Ювілеї

Anniversaries

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО До 80-річчя з дня народження академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Валентина Йосиповича Кресюна THE GLORIOUS ANNIVERSARY OF THE PROMINENT SCIENTIST On the Occasion of the 80th Anniversary of the Birth of Academician of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, professor Valentyn Yosypovych Kresiun	78
--	----



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	81
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	81
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	84





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	85
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)	85
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	88

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі», який видається Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їхнє надходження й опрацювання просимо звертатися до Ольги Анатоліївни Клімкіної за тел. (+380 63) 826-99-30 (м.), e-mail: klimkina.olga82@gmail.com.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; для Ольги Анатоліївни Клімкіної; тел. (+380 63) 826-99-30 (м.), e-mail: klimkina.olga82@gmail.com.

До відома авторів! «Одеський медичний журнал» занесений до Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України».

“The Odesa Medical Journal” is represented in Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 4 від 01.12.2021 р.

Printed by the decision of Academic Council of the Odesa National Medical University
Protocol N 4 of 01.12.2021

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odesa National
Medical University. – 1997 ; Odesa : ONMedU, 2021
2021 N 5 (177). – 130 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський національний медичний університет, 2021





УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

Г. Г. Відавська, С. Б. Стречень

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В МЕЖАХ ДОСЛІДЖЕННЯ ЇЇ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

Г. Г. Відавська, С. Б. Стречень

ПЕРСПЕКТИВИ ВПРОВАДЖЕННЯ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В МЕЖАХ ДОСЛІДЖЕННЯ ЇЇ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Мета роботи — експериментальні дослідження фармакокінетики трикомпонентної координаційної сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4).

Фармакокінетику МІГУ-4 вивчали за германієм, що базувалося на екстракційно-фотометричному методі. Експеримент проводився на щурах-самцям лінії Вістар масою 130–170 г. МІГУ-4 вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси тіла. Його кількість у тканинах визначали фотометричним методом за світлопоглинанням феніфлуоронату германію.

Результати дослідження фармакокінетики показали, що МІГУ-4 є перспективним для створення безпечного й ефективного лікарського засобу. Комплекс швидко проникає в тканини, має високу біодоступність. Динаміка терапевтичного ефекту порівняна з максимальною концентрацією речовини в органах і тканинах експериментальних тварин.

Ключові слова: оксіетилідендифосфонат германію, нікотинава кислота, комплексна сполука, фармакокінетика.

UDC 547.419.5:616-089-87;616-073.524

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-1

G. G. Vidavska, S. B. Strechen

PROSPECTS FOR INTRODUCTION OF THE THREE-COMPONENT COORDINATION COMPOUND OF HERMANIUM OXYETHYLIDENE DIPHOSPHONATE WITH NICOTIC ACID AT STUDY OF ITS PHARMACOKINETICS

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

The purpose of this work is to experimentally study the pharmacokinetics of a three-component coordination compound of germanium oxyethylidene diphosphonate with nicotinic acid (MIGU-4), created on the basis of natural metabolites.

Materials and methods. The study of the pharmacokinetics of MIGU-4 was carried out for germanium and was based on the extraction-photometric method. The experiment was carried out on male Wistar rats weighing 130–170 g. MIGU-4 was injected intraperitoneally at the rate of 37.5 mg of germanium per 1 kg of body weight. Its amount in tissues was determined photometrically by the light absorption of germanium phenifluoronate.

Results of the study. The results of the experimental study were processed statistically. Pharmacokinetic parameters calculated using partial models analyzing the pharmacokinetic parameters, it can be seen that MIGU-4 was rapidly distributed over the organs and tissues of experimental animals. The time of admission to the examined organs was less than 0.25 hours. The studied biologically active substance quickly enters the well-vascularized organs and is evenly distributed in them. The elimination half-life ($T_{1/2}$) was 5–8 h, the largest in the lungs, the smallest in the liver. The average residence time of MIGU-4 in experimental animals ranged from 7 hours to 27 hours. Therefore, with intraperitoneal administration MIGU-4 is rapidly excreted from the body.



Conclusions. The results of pharmacokinetic studies have shown that MIGU-4 is promising for the creation of a safe and effective drug. The dynamics of the therapeutic effect is comparable to the maximum concentration of the substance in the organs and tissues of experimental animals.

Key words: oxyethylidene diphosphonate of germanium, nicotinic acid, coordination compound, pharmacokinetics.

Однією з найважливіших проблем сучасної клінічної фармакології є підвищення ефективності та безпеки лікарських засобів. Тому залишається актуальною проблема пошуку нових ефективних субстанцій та засобів, які не володіють небажаною дією, або вираженість її значно поступається потенційній користі [1]. Як такі речовини останніми роками розглядаються і вивчаються координаційні сполуки металів, створені на основі природних метаболітів. Вибір лігандів зумовлений їхніми специфічними властивостями. Підбираючи метали та ліганди, можна синтезувати нові біологічно активні речовини (БАР) із заданими фармакологічними властивостями. При цьому відбувається не тільки зменшення токсичності металу, а й посилення біоефектів одночасно як біолігандів, так і металу. Причому сполуки можуть перевершувати за силою ефекти початкових компонентів [2].

Активно вивчаються сполуки германію, тому що вони мають різнобічну специфічну активність при низькій токсичності. Так, виявлено їхні антибактеріальні, протипухлинні, протівірусні, протизапальні, імуностимулювальні, гіпотензивні, анагетичні, ноотропні, седативні, міорелаксантні та інші властивості [3, 4].

Особливий інтерес викликає оксіетилідендифосфонова кислота (ОЕДФ), яка володіє унікальними комплексоутворювальними властивостями. Ця сполука має імунотуляючі, антимулагенні, радіопротекторні, бактерицидні, протівірусні та протипухлинні властивості, за-

побігає кальцифікації клапанів серця. Солі ОЕДФ використовуються для запобігання остеопору, профілактики та лікування сечокам'яної хвороби, хвороби Педжета, карієсу. Дифосфонати використовують для корекції кальцій-фосфатного обміну при деяких професійних захворюваннях [5–7].

Судинорозширювальні, транквілізуючі, ноотропні, антигіпоксичні, мембраностабілізуючі, аналептичні, протисудомні, протизапальні, імуностимулювальні та інші властивості нікотинової кислоти добре відомі [8].

Ці принципи були покладені в основу створення трикомпонентної координаційної сполуки оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою під робочою назвою МІГУ-4. Скринінгові дослідження показали його високу фармакологічну активність і низьку токсичність. При внутрішньоочеревинному введенні LD₅₀ МІГУ-4 становила 438 мг/кг маси.

Дослідження фармакодинаміки показало, що МІГУ-4 має депримуєчу активність, володіє транквілізуючою, протисудомною, міорелаксантною, антиагресивною, седативною дією [8]. Водночас у сполуки, яка вивчається (МІГУ-4), доведені мембрано- і гепатопротекторні властивості.

Мета роботи — враховуючи потенціальну перспективність МІГУ-4, вважаємо за доцільне вивчити її фармакокінетику.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакокінетики МІГУ-4 проводилося за германієм і базувалося на екстрак-

ційно-фотометричному методі його визначення. Експеримент проводився на щурах-самцях лінії Вістар масою 130–170 г. МІГУ-4 вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси тіла. Декапітацію проводили через певні інтервали часу — 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год. Маса наважок 500 мг з таких органів: печінки, нирок, селезінки, серця, м'язової тканини, головного мозку, жирової тканини, легень, а також 1 мл цільної крові та 1 мл плазми крові. Для уникнення втрат германію у вигляді леткого тетрахлориду гідроліз тканин проводили з додаванням у кожную пробу по 1 мл 10 % розчину КОН, а потім термостатували при 50 °С протягом 12 год [8]. До отриманого гомогенату додавали концентровану НСІ з метою утворення тетрахлориду германію, який екстрагували чотирихлористим вуглецем. Для кращого поділу шарів додавали 3 мл ізоамілового спирту. З метою видалення слідів окисника екстракт промивали 2 % розчином гідроксиламіну солянокислою. Реекстракції германію проводили дистильованою водою і визначали його кількість фотометричним методом за світлопоглинанням феніфлуоронату германію.

Результати експериментального дослідження обробляли статистичним методом. Фармакокінетичні параметри розраховані в рамках частинних моделей.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження виявили зміни вмісту германію в



Динаміка вмісту германію в органах і тканинах щурів після внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 дозою 37,5 мкг/г (мкг/мл), $M \pm m$, N=9

Найменування органа	Час, год						
	0,25	0,5	1	2	4	8	24
М'язова тканина	32,66±3,07	24,58±1,24	13,77±1,51	6,45±1,44	6,31±0,86	4,31±0,96	2,43±0,49
Селезінка	42,74±10,99	32,79±2,13	24,82±2,47	18,43±1,88	16,87±1,46	8,74±1,05	3,29±0,48
Жирова тканина	49,74±5,49	29,03±13,85	16,62±4,64	12,49±2,22	11,20±1,87	4,25±0,85	0,32±0,65
Серце	34,28±4,61	20,88±2,71	15,78±2,23	10,47±2,20	5,05±0,71	3,94±0,72	2,09±0,36
Головний мозок	14,79±1,21	11,06±1,43	8,83±3,17	6,83±1,12	5,66±1,60	4,39±1,18	2,59±0,42
Легені	31,54±4,66	23,42±2,50	26,68±2,99	18,54±1,69	19,11±2,05	10,99±1,22	4,02±0,53
Нирки	126,22±10,20	115,06±8,99	78,50±8,27	76,74±14,30	76,71±5,90	52,72±7,23	5,25±1,00
Печінка	71,46±5,66	66,25±6,71	47,80±5,36	45,93±7,89	32,68±3,35	20,06±2,70	2,82±0,51
Кров	19,47±1,50	26,17±2,06	45,07±3,02	12,17±0,96	6,76±0,83	5,45±0,59	2,63±0,40
Плазма крові	17,94±1,92	14,88±0,72	13,38±0,62	12,02±1,29	6,42±0,74	4,05±0,71	1,91±0,33

досліджуваних органах експериментальних тварин у певних часових інтервалах (табл. 1).

Уже через 0,25 год максимальний вміст германію визначався в такій послідовності: нирки > печінка > жирова тканина > селезінка > серце > м'язова тканина > легені > плазма крові > головний мозок. У крові максимум концентрації германію реєструвався через 0,5 год після введення МІГУ-4. Найбільший вміст германію виявлено в нирках і печінці, найменший — у головному мозку. Через 8 год після введення МІГУ-4 концентрація германію в органах і тканинах зменшилася багаторазово. Через 24 год германій визначався в усіх органах і тканинах у мінімальній кількості: у нирках його вміст знизився в 31 раз, у печінці — у 25 разів, у серці — в 16 разів, у селезінці та м'язовій тканині — в 13 разів, у легенях — у 8 разів, а у жировій тканині визначалися лише сліди.

Для всіх досліджуваних органів і тканин були характерні: а) надходження, б) елімінація. Кінетична крива вмісту МІГУ-4 в м'язовій та жировій тканині, головному мозку, крові була біекспоненціальною.

У плазмі крові, печінці, нирках, селезінці та легенях ви-

значалася моноекспоненціальна кінетична крива (рис. 1).

Динаміка змін вмісту германію в плазмі крові, печінці, нирках, селезінці і легенях може бути визначена в рамках одночастинної моделі без всмоктування (див. рис. 1). Фармакокінетичні параметри відображені в табл. 2. Дані результати є підставою для побудови однокамерної моделі без

урахування процесів всмоктування.

Аналізуючи фармакокінетичні параметри, бачимо, що МІГУ-4 швидко розподілявся органами і тканинами експериментальних тварин. Час надходження в досліджувані органи був менше 0,25 год.

Об'єм розподілу (V_d) коливався від (2,12±0,33) мл у плазмі крові до (0,2990±0,0342) мл

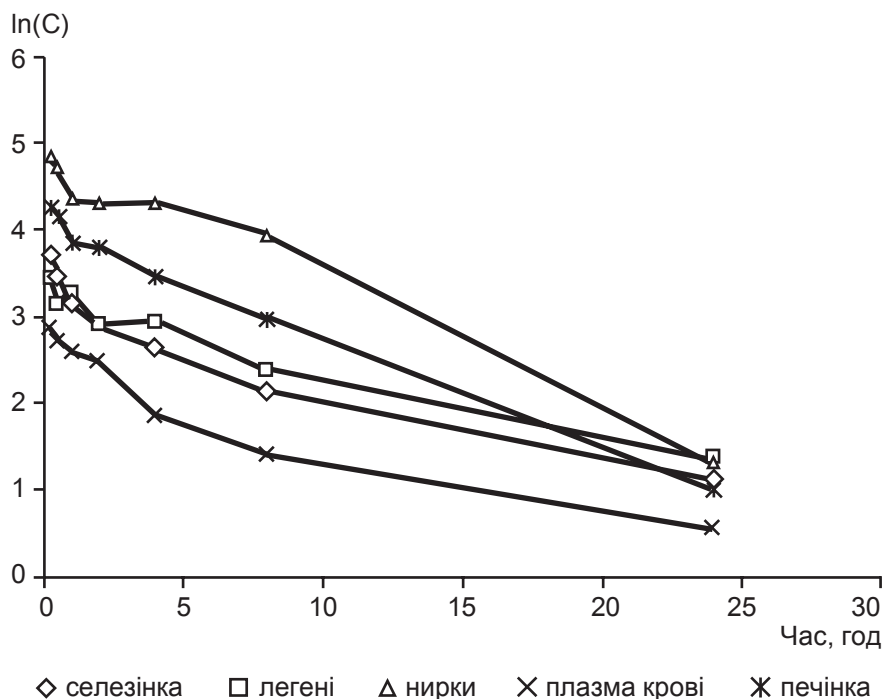


Рис. 1. Динаміка зміни вмісту германію в органах і тканинах експериментальних тварин після внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 дозою 37,5 мкг/г (мкг/мл). За віссю абсцис — час у годинах, за віссю ординат — логарифм концентрації МІГУ-4 в тест-тканині ($M \pm m$, N=9)



Фармакокінетичні параметри МІГУ-4 в межах одночастинної моделі без всмоктування

Параметри	Позначення, одиниця вимірювання	Найменування органа				
		Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка
Константа елімінації	k_{el} , год ⁻¹	0,090± ±0,004	0,1400± ±0,0036	0,1300± ±0,0038	0,0900± ±0,0036	0,110± ±0,006
Період півелімінації	$T_{1/2}$, год	7,36± ±0,41	5,09± ±0,19	5,18± ±0,21	8,01± ±0,47	6,44± ±0,47
Максимальна концентрація препарату	C_{max} , мкг/г	17,94± ±1,97	71,46± ±5,66	126,22± ±10,20	31,54± ±4,66	42,74± ±10,99
Час досягнення максимальної концентрації	T_{max} , год	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Об'єм розподілу	V_d , мл/г	2,12±0,32	0,53±0,06	0,299±0,034	1,22±0,25	0,94±0,34
Кліренс	CL_t , мл/год	0,2000± ±0,0012	0,0700± ±0,0002	0,0400± ±0,0001	0,110± ±0,001	0,101± ±0,020
Площа під фармакокінетичною кривою	AUC_{0-24} , мкг·мл ⁻¹ ·г	190,41± ±25,11	525,14± ±50,71	942,91± ±93,35	364,33± ±64,66	397,37± ±120,46
Середній час перебування препарату в організмі	MRT, год	10,614± ±0,600	7,35± ±0,28	7,47± ±0,30	11,55± ±0,69	9,297± ±0,670

в нирках. За зменшенням V_d органи і тканини експериментальних тварин розташовуються так: плазма крові > легені > селезінка > печінка > нирки. Легені та селезінка за критерієм Стьюдента мають однакові значення V_d . Отже, досліджувана БАР швидко надходить у добре васкуляризовані органи та рівномірно в них розподіляється. Відзначалась і висока швидкість виведення германію з тест-тварин.

Період півелімінації ($T_{1/2}$) становив 5–8 год, найбільший у легенях, найменший у печінці. У порядку зменшення періоду напіввиведення органи і тканини експериментальних тварин розташувалися в такому порядку: легені > плазма крові > селезінка > нирки > печінка, причому для печінки і нирок показники практично однакові (найменші), для плазми крові та легень так само показники однакові (найбільші). Константа швидкості елімінації коливалася в невеликому діапазоні значень від 0,09 год⁻¹ (у плазмі крові та в легенях) до 0,134 год⁻¹ (в нирках). Середній час перебування МІГУ-4 в організмі експериментальних тварин (MRT) коливався від 7

до 27 год. Отже, при внутрішньоочеревинному введенні МІГУ-4 швидко виводиться з організму. Кліренс (CL_t) був найвищим у плазмі крові, потім, за спаданням, у легенях > селезінці > печінці > нирках, причому в легенях і селезінці були однакові показники.

Інтегральна оцінка вмісту речовини в організмі експериментальних тварин (AUC_{0-24}) показала, що досліджувані органи і тканини можна розташувати так: нирки > печінка > селезінка > легені > плазма крові.

Висновки

1. МІГУ-4 належить до біологічно активних речовин, які швидко проникають в органи і тканини. Очікується, що динаміка терапевтичного ефекту порівнянна з максимальною концентрацією речовини в органах і тканинах експериментальних тварин.

2. Процеси надходження в тканинах завершуються в 0,25-годинному інтервалі дослідження, що зумовлено високою швидкістю процесів.

3. При введенні МІГУ-4 спостерігається його швидка елімінація з досліджуваних орга-

нів і тканин експериментальних тварин. Не виявлені органи і тканини, які є депо повільного обміну, отже, комплекс не має схильності до кумуляції.

4. На підставі проведеного дослідження і раніше виконаних робіт з виявлення специфічної активності даної сполуки можна говорити про взаємозв'язок процесів фармакокінетики та фармакодинаміки.

5. Перспективним є впровадження МІГУ-4 в медичну практику, враховуючи привабливість його фармакокінетичних властивостей. Досліджувана координаційна сполука швидко всмоктується, не схильна до кумуляції, час перебування в органах-мішенях — від (7,35±0,28) до (11,55±0,69) год.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: оксіетилідендифосфонат германію, нікотинова кислота, комплексна сполука, фармакокінетика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Правила надлежачей практики фармаконадзора. *Good pharmacovigilance practice (GVP)*. 2014. 153 с.



2. Молекулярные комплексы тетрахлорида германия с никотиновой кислотой, никотинамидом, изониазидом и их фармакологическое действие / Сейфуллина И. И., Марцинко Е. Э., Христова Н. М., Чебаненко Е. А. *Вісник ОНУ. Хімія*. 2016. Т. 21, вип. 2 (58). С. 17–24.

3. Менчиков Л. Г., Игнатенко М. А. Биологическая активность органических соединений германия (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46, № 11. С. 23–31.

4. Комплексные соединения германия с аминокислотами и карбоновыми кислотами / Исаев А. Д., Манашеров Т. О., Амбросов И. В., Матело С. К. Москва, 2018. 171 с.

5. Фармакокинетика оксиэтилендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6) в экскреторных органах / Видавська А. Г., Стречень С. Б., Трегуб Т. В., Ржевская Ю. И. *Dynamics of the development of world science : The 6th International scientific and practical conference* (February 19–21, 2020). Vancouver. Canada. Perfect Publishing, 2020. С. 426–431.

6. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model / Hiraga T., Takada M., Nakajima T., Ozawa H. J. *Oral Maxillofac. Surg.* 1996. Vol. 54, No 11. P. 1327–1333.

7. Остеотропный диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе золедроновой кислоты «Резоскан, 99mTc». Предварительные результаты сравнительных клинических исследований / Тултаев А. В., Корсунский В. Н., Лабушкина А. А., Забелин М. В. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63, № 4. С. 58–62.

8. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / Відавська А. Г. та ін. *Одеський медичний журнал*. 2000. № 6 (62). С. 7–11.

REFERENCES

1. Pravila nadležashhey praktiki farmakonadzora. Good pharmacovigilance practice (GVP). 2014. 153 p. (In Russian)

2. Seyfullina II, Martsinko YeE, Khristova NM, Chebanenko YeA. Molecular complexes of germanium tetrachloride with nicotinic acid, nicotinamide, isoniazide and pharmacologic activity. *Visnik ONU. Khimii* 2016; 21;2(58):17-24. (In Russian)

3. Menchikov LG., Ignatenko MA Biological activity of organic germanium compounds (a review). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2012;46(11): 23-31. (In Russian)

4. Isaev AD, Manashеров TO, Ambrosov IV, Matelo SK. *Kompleksnyye soedineniya germaniya s aminokislottami i karbonovymi kislottami*. Moscow; 2018. 171 p. (In Russian)

5. Vidavskaia AG, Strechen' SB, Tregub TV, Rzhavskaia Yul. *Farmakokinetika oksietilendifosfonata germaniya s nikotinovoy kislotoy (MIGU-4), nikotinamidom (MIGU-5) i magniym (MIGU-6) v iekskretornykh organakh*. Dynamics of the development of world science : The 6th International scientific and practical conference (February 19-21, 2020). Vancouver. Canada. Perfect Publishing. 2020:426-431. (In Russian)

6. Hiraga T., Takada M., Nakajima T., Ozawa HY. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model. *Oral Maxillofac. Surg.* 1996;54(11):1327-1333.

7. Tultaev AV, Korsunskiy VN, Labushkina AA, Zabelin MV. Osteotropic diagnostic radiopharmaceutical drugs based on zoledronic acid "Rezoskan, 99mTc". The pretest results of comparative clinical researches. *Meditsinskaia radiologiya i radiatsionnaia bezopasnost'*. 2018;63(4):58-62. (In Russian)

8. Vidavs'ka AG et al. Extraction-photometric determination of microgram quantity of germanium in tissues of experimental animals. *Odes'kyi medychnyy zhurnal*. 2000;6(62):7-11. (In Ukrainian)

Надійшла до редакції 10.10.2021 р.

Прийнята до друку 06.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
widawskaia@gmail.com

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-2

Г. Ф. Степанов, А. А. Костіна, А. А. Дімова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМІНАЛЬНОЇ ЛАНКИ ГЛІКОЛІЗУ В М'ЯЗАХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-2

Г. Ф. Степанов, А. А. Костіна, А. А. Дімова

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМІНАЛЬНОЇ ЛАНКИ ГЛІКОЛІЗУ В М'ЯЗАХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН ТА ЇХНІХ НАЩАДКІВ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Організм статевозрілих особин значно відрізняється від організму нестатевозрілих низкою анатомо-фізіологічних і біохімічних показників. Метою роботи було дослідити стан термінальної ланки гліколізу в м'язах статевозрілих тварин та їхніх нащадків. Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин пред-



ставлений, головним чином, п'ятим ізоферментом. Особливістю ізоферментного спектра ЛДГ у тканинах щурят є те, що у міокарді суттєво знижено вміст ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Їхня кількість в 1,2 та 1,13 раза відповідно менша порівняно зі статевозрілими тваринами. На цьому фоні дещо збільшується вміст ЛДГ₃, вміст ЛДГ₄ перевищує вдвічі, а ЛДГ₅ — більш як у 6 разів показники статевозрілих тварин. У скелетних м'язах щурят посилюється домінуючий вміст ЛДГ₅ та ЛДГ₄ і відбувається це за рахунок зниження активності ЛДГ₃ (більш як у 1,5 рази), ЛДГ₂ (більш як у 2,3 рази) та ЛДГ₁ (у 2,2 рази) порівняно зі статевозрілими тваринами.

Отримані дані свідчать про те, що в міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, сформованих із М-субодиниць, які функціонують в анаеробних умовах, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць.

Ключові слова: міокард, скелетний м'яз, гліколіз, ізоферменти, лактатдегідрогеназа.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-2

G. F. Stepanov, A. A. Kostina, A. A. Dimova

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE TERMINAL LINK OF GLYCOLYSIS IN THE MUSCLES OF ADULT ANIMALS AND THEIR OFFSPRING

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Materials and methods. The organism of sexually mature individuals differs significantly from the organism of immature individuals in a number of anatomical, physiological and biochemical parameters. The aim of the work was to investigate the state of the terminal link of glycolysis in the muscles of sexually mature animals and their offspring.

Results of the study. The isoenzyme spectrum of LDH in the myocardium of sexually mature animals is characterized by a high content of LDH₁ and LDH₂ isozymes rapidly migrating to the anode. The isoenzyme spectrum of LDH in skeletal muscles of mature animals is represented mainly by the LDH₅. A feature of the isozyme spectrum of LDH in the tissues of rat pups is that the content of LDH₁ and LDH₂ is significantly reduced in the myocardium. Their number is 1.2 and 1.13 times, respectively, less than in sexually mature animals. Against this background, the content of LDH₃ increases slightly, the content of LDH₄ exceeds twice, and that of LDH₅ is more than 6 times the indicators of sexually mature animals. In skeletal muscles of rat pups, the dominant content of LDH₅ and LDH₄ increases and this occurs due to a decrease in the activity of LDH₃ (more than 1.5 times), LDH₂ (more than 2.3 times) and LDH₁ (2.2 times) compared with sexually mature animals. The data obtained indicate that in the myocardium and skeletal muscles of rat pups there is a greater percentage of isoenzymes formed from M-subunits functioning under anaerobic conditions, and with age, as a result of epigenetic transformations, the content of H-subunits increases.

Key words: myocardium, skeletal muscle, glycolysis, isoenzymes, lactate dehydrogenase.

Вступ

Організм статевозрілих особин вельми відрізняється від організму нестатевозрілих низкою анатомо-фізіологічних показників. Це несталість гормональної системи (підшлункової залози, статевих, надниркових залоз), шлунково-кишкового тракту (вдосконалення функції печінки, стабілізація кишкової мікрофлори), тривають скостеніння скелета, приріст маси м'язів. У підлітковому віці дуже велика потреба у кисні, що пояснюється процесом зростання організму. У зв'язку з цим відмічається гіпервентиляція легень і реєструється велика кількість серцевих скорочень [1].

На рівні біохімічних показників слід зазначити, що вміст сечовини у крові щурят нижчий порівняно з показниками статевозрілих тварин унаслідок зниженої активності аргінази і,

як результат, вміст сечовини та загального азоту сечі щурят у кілька разів нижчі від показників статевозрілих тварин [2]. Значним чином відрізняються шляхи утворення і використання креатину у тканинах щурят [3]. У м'язах інтактних щурят активність креатинфосфокінази значно нижча, ніж у статевозрілих тварин, за рахунок зниження активності ММ-ізоформи ферменту, тимчасом як МВ-ізоформа в міокарді істотно не змінена, а у скелетному м'язі на третину перевищує показники статевозрілих тварин. Активність мітохондріальної форми ферменту майже вдвічі нижча, ніж у дорослих тварин, що свідчить про порушення компартменталізації креатинкіназної системи [4].

Разом з тим не з'ясовані механізми різних ланок енергозабезпечення м'язової тканини нестатевозрілих експериментальних тварин.

Мета роботи — дослідити стан термінальної ланки гліколізу в м'язах статевозрілих тварин та їхніх нащадків.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог GCP та Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (Протокол № 32 А від 27 квітня 2007 р.). До експерименту залучено 120 статевозрілих щурів масою 180–220 г і 210 отриманих від них одномісячних щурят масою 38–42 г, що утримувалися у стандартних умовах віварію. Групи тварин: 1-ша — інтактні статевозрілі тварини; 2-га — одномісячні щурята, отримані від інтактних тварин

Для визначення біохімічних показників у тканинах їх піддавали диференційному центрифугуванню [5]. Для виявлення



Активність ферментів гліколізу і гліоконеогенезу та вміст метаболітів у скелетних м'язах інтактних статевозрілих тварин і одномісячних щурят, n=10

Показник	Стат. показник	Статевозрілі тварини	Одномісячні щурята
Гліцеральдегідфосфат-дегідрогеназа	M±m p	1,184±0,101 —	1,481±0,104 < 0,05
Піруваткіназа	M±m p	0,282±0,015 —	0,361±0,018 < 0,05
Лактатдегідрогеназа	M±m p	2,060±0,094 —	2,651±0,096 < 0,05
ЛДГ/ГФДГ		1,740	1,790
Лактат	M±m p	3,327±0,165 —	3,884±0,205 > 0,05
Піруват	M±m p Л/П	0,332±0,018 — 10,021	0,396±0,022 < 0,05 9,808

Примітки:

1. Активність ферментів виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв, вміст лактату і пірувату — у мкмоль/г тканини.

2. p — достовірність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами.

вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у скрапленний азот, депротейнували 0,6 N хлорною кислотою. Осад білка відокремлювали центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 g. Загальну кількість білка у м'язах визначали спектрофотометричним біуретовим методом [6].

Виявлення активності піруваткінази проводили згідно з [7] і виражали у мікромолях пірувату на міліграм білка у пробі за 1 хв інкубації. Виявлення активності лактатдегідрогенази проводили згідно з [8] і виражали у мікромолях НАДН на міліграм білка у пробі за 1 хв інкубації. Ізоферменти ЛДГ у тканинах і крові виявляли за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі [9] та денситометрували.

Визначали активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази [10]. Гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (ГАФД) каталізує реакцію окиснення гліцеральдегід-3-фосфату, поєднану з фосфорилуванням. Активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази вимірюють спектрофотометрично.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою критерію Стьюдента та з використанням комп'ютерних програм [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Скелетний м'яз вирізняється високою активністю гліколітичних процесів і це позначається на активності гліцеральдегідфосфатдегідрогенази (ГФДГ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ), що утворюють ланку гліколітичної оксидоредукції гліколізу, а також піруваткінази, яка разом з ЛДГ каталізує термінальний етап гліколізу (табл. 1).

У скелетному м'язі статевозрілих тварин активність ГФДГ децю перевищує цей показник у міокарді. Водночас активність ферменту в міокарді одномісячних щурят суттєво не відрізняється від такої у міокарді статевозрілих тварин, але у скелетному м'язі на чверть пе-

ревищує активність у скелетному м'язі статевозрілих тварин (табл. 2). Отже, якщо у статевозрілих тварин активність ГФДГ має співставну активність у міокарді та в скелетному м'язі, то у щурят активність ферменту в скелетному м'язі суттєво перевищує таку

Активність ферментів гліколізу і гліоконеогенезу та вміст метаболітів у міокарді інтактних статевозрілих тварин і одномісячних щурят, n=10

Показник	Стат. показник	Статевозрілі тварини	Одномісячні щурята
Гліцеральдегідфосфат-дегідрогеназа	M±m p	1,040±0,091 —	1,324±0,096 > 0,05
Піруваткіназа	M±m p	0,108±0,009 —	0,261±0,018 < 0,05
Лактатдегідрогеназа	M±m p	1,542±0,076 —	2,161±0,096 < 0,05
ЛДГ/ГФДГ		1,483	1,632
Лактат	M±m p	2,768±0,123 —	3,684±0,205 < 0,05
Піруват	M±m p Л/П	0,282±0,018 — 9,816	0,385±0,016 < 0,05 9,569

Примітки:

1. Активність ферментів виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв, вміст лактату і пірувату — у мкмоль/г тканини.

2. p — достовірність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами.



як у скелетному м'язі статевозрілих тварин, так і активність ферменту в міокарді статевозрілих тварин.

Якщо у міокарді статевозрілих тварин активність ЛДГ дорівнює 1,542 мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, то у скелетних м'язах її активність становить 2,060, що майже в 1,3 раза вище, ніж у серцевому м'язі. В одномісячних щурят активність ЛДГ і в міокарді, і в скелетному м'язі достовірно перевищує таку у статевозрілих тварин і також спостерігається в 1,3 раза більша активність ферменту у скелетному м'язі порівняно з міокардом. Це накладає свій відбиток на вміст пірувату і лактату в тканинах. Концентрація цих субстратів у міокарді тварин обох вікових груп менша, ніж у скелетному м'язі.

Вміст пірувату в м'язах інтактних статевозрілих тварин досягає 0,332 мкмоль/г тканини й лише незначно перевищує показники в міокарді тварин, однак кількість лактату достовірно вища у скелетних м'язах, ніж у серці, в результаті чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 9,816, тимчасом як у скелетному досягає 10,021. Якщо оцінювати абсолютні показники, то для обох субстратів вони достовірно вищі в одномісячних щурят порівняно зі статевозрілими тваринами, проте переважне накопичення пірувату знижує редокс-потенціал лактат/піруват у тканинах одномісячних щурят.

Співвідношення між активністю ЛДГ/ГФДГ у цитоплазмі міокарда статевозрілих тварин найнижче і сягає 1,483, а у цитоплазмі міокарда щурят цей показник становить 1,632 за рахунок збільшення активності ЛДГ. У скелетному м'язі статевозрілих тварин відношення

ЛДГ/ГФДГ значно вище як у міокарді одновікових тварин, так і у щурят, а найвище значення це відношення має у скелетному м'язі щурят. У конкуренції за гліколітичний НАДН+Н⁺, що утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, у скелетному м'язі статевозрілих тварин і, особливо, у скелетному м'язі щурят, переважає лактатдегідрогеназа для відновлення пірувату в лактат, що створює умови для інтенсивного перебігу гліколізу, зате в міокарді більш виражена шунтуюча функція цитоплазматичної малатдегідрогенази, що залучає цитоплазматичний НАДН+Н⁺ до тканинного ди-хання [12].

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ (табл. 3).

На їхню частку припадає 70 % ферментативної активності ЛДГ у цій тканині. Значно менше міститься в тканині третьої фракції ферменту, а ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅ вкрай мало. Якщо ЛДГ₃ забезпечує

майже 25 % ферментативної активності у серці, то ЛДГ₄ близько 5 % і ЛДГ₅ до 1 %.

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин представлений, головним чином, п'ятим ізоферментом, що досягає майже три чверті загальної активності ферменту в цій тканині. Його активність більш ніж у 5 разів перевищує ЛДГ₄ і в 7 разів ЛДГ₃. Вміст ЛДГ₂ і ЛДГ₁ становить приблизно 3 і 1 % відповідно від загальної активності ферменту.

Якщо враховувати, що швидкомігруючі ізоферменти ЛДГ інгібуються невеликими концентраціями пірувату й оптимальна його концентрація для ЛДГ₁ майже в 10 разів нижча, ніж для ЛДГ₅, а також те, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, у скелетних м'язах у кілька разів вища, ніж у серцевому, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі. Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється в скелетних м'язах, витрачається на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окис-

Таблиця 3

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда і скелетного м'яза інтактних статевозрілих тварин та одномісячних щурят, М±m

Показник	Стат. показник	Статевозрілі тварини		Одномісячні щурята	
		Міокард	Скелетний м'яз	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ ₁ , n=10	M±m p	35,2±0,8	0,90±0,04	30,4±0,7 < 0,05	0,40±0,04 < 0,05
ЛДГ ₂ , n=10	M±m p	34,7±0,9	2,8±0,3	29,3±0,8 < 0,05	1,2±0,1 < 0,05
ЛДГ ₃ , n=10	M±m p	24,5±0,6	10,1±0,7	26,5±0,5 > 0,05	6,6±0,4 < 0,05
ЛДГ ₄ , n=10	M±m p	4,9±0,5	13,2±1,1	9,4±1,0 < 0,05	15,8±1,2 > 0,05
ЛДГ ₅ , n=10	M±m p	0,7±0,1	73,1±1,9	4,4±0,5 < 0,05	76,0±4,0 > 0,05

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами.



ному декарбокисилуванню, вступає в реакції окиснення в циклі трикарбонових кислот.

Особливістю ізоферментного спектра ЛДГ у тканинах щурят є те, що в міокарді суттєво знижено вміст ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Їхня кількість в 1,2 та 1,13 рази відповідно менша порівняно зі статевозрілими тваринами. На цьому фоні дещо збільшується вміст ЛДГ₃, тимчасом як вміст ЛДГ₄ вдвічі, а ЛДГ₅ більш як у 6 разів перевищує відповідні показники статевозрілих тварин. У скелетних м'язах щурят посилюється домінуючий вміст ЛДГ₅ і ЛДГ₄ і відбувається це за рахунок зниження активності ЛДГ₃ (більш як у 1,5 рази), ЛДГ₂ (більш як у 2,3 рази) та ЛДГ₁ (у 2,2 рази) порівняно зі статевозрілими тваринами.

Отримані дані свідчать про те, що в міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, сформованих з М-субодиниць, які функціонують в анаеробних умовах, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць. Це впливає на спрямованість метаболізму вуглеводів у тканинах статевозрілих тварин, що підтверджується загальною активністю ферменту і вмістом метаболітів пірувату і лактату в обох тканинах.

Таким чином, наші дослідження підтверджують той факт, що саме субстратне гліколітичне фосфорилування відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками на відміну від серцевого м'яза, де превалюють процеси окисного фосфорилування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: міокард, скелетний м'яз, гліколіз, ізоферменти, лактатдегідрогеназа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боярчук О. Д., Гаврелюк С. В. Вікова анатомія та фізіологія : практикум. Старобільськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2017. 252 с.

2. Otto G. M., Franklin C. L., Clifford Ch. B. Biology and Diseases of Rats. *Laboratory Animal Medicine*. 2015. P. 151–207.

3. Мардашко О. О., Степанов Г. Ф. Порівняльна характеристика попередників обміну креатину у тканинах одномісячних щурят і статевозрілих тварин. *Одеський медичний журнал*. 2012. № 2 (20). С. 70–74.

4. Степанов Г. Ф., Мардашко О. О., Дімова А. А. Епігенетична модифікація ферментів у м'язах тварин різного віку. *Інтегративна антропологія*. 2012. № 2 (20). С. 70–74.

5. Костіна А. А., Мардашко О. О., Степанов Г. Ф. Стан гліколітичної оксидоредукції у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин різного віку. *Досягнення біології та медицини*. 2015. № 1 (25). С. 10–14.

6. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В. В. Влізла. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.

7. Павленко Е. М. Особливості стоматологічного статусу у людей похилого та старечого віку та шляхи вдосконалення організації лікувально-профілактичних заходів : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / МОЗ України, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2018. 199 с.

8. Остапів Р. Д. Вплив таурину на енергетичні процеси у клітинах тварин : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.13. Львів : Львів. нац. ун-т ім. Івана Франка, 2016. 147 с.

9. Степанов Г. Ф., Мардашко О. О., Костіна А. А. Епігенетичні зміни ферментних білків у тканинах тварин після іонізуючого опромінення. *Досягнення біології та медицини*. 2019. № 2 (34). С. 26–30.

10. Красносельський М. В., Крутько Є. М., Мовчан О. В. Визначення предиктивно-прогностичних біомаркерів дисбалансу між енергетичним і пластичним потенціалами у клітинах крові хворих на онкопатологію. *Український радіологічний журнал*. 2017. Т. XXV. Вип. 1. С. 13–17.

11. Чекотовський Е. В. Статистичні методи на основі Microsoft Excel 2016 : навч. посіб. Київ : Знання, 2018. 408 с.

12. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин / Мардашко О. О., Дімова А. А., Степанов Г. Ф., Макулкін Р. Ф. *Одеський медичний журнал*. 2011. № 2 (124). С. 9–13.

REFERENCES

1. Boiarchuk OD, Havreliuk SV. *Vikova anatomii ta fiziologii: praktykum [Age anatomy and physiology: workshop]*. Starobilsk: Taras Shevchenko LNU; 2017. 252 p. (In Ukrainian).

2. Otto GM, Franklin CL, Clifford ChB. *Biology and Diseases of Rats. Laboratory Animal Medicine*; 2015:151-207. DOI: 10.1016/B978-0-12-409527-4.00004-3.

3. Mardashko OO, Stepanov HF. Comparative characteristics of precursors of creatine metabolism in the tissues of one-month-old rats and adult animals. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2006;4(96):20-22. (In Ukrainian).

4. Stepanov HF, Mardashko OO, Dimova AA. Epigenetic modification of enzymes in the muscles of animals of different ages. *Intehratyvna antropologhiia*. 2012;2(20): 70-74. (In Ukrainian).

5. Kostina AA, Mardashko OO, Stepanov HF. The state of glycolytic oxidation reduction in the myocardium and skeletal muscles of experimental animals of different ages. *Dosiahnennia biolohii ta medytsyny*. 2015;1(25): 10-14. (In Ukrainian).

6. Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynyystvi ta veterynarii medytsyni: a guide [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: Handbook] ed. by Vlizlo VV. Lviv: SPOLOM; 2012. 764 p. (In Ukrainian).

7. Pavlenko EM. Osoblyvosti stomatolohichnoho statusu u liudei pokhlyloho ta starechoho viku ta shliakhy vdoskonalennia orhanizatsii likuvalno-profilaktychnykh zakhodiv: dys. ... kand. med. nauk [Features of dental status in the elderly and senile and ways to improve the organization of treatment and prevention measures. Cand. Diss. Abstract]. Kyiv; 2018. 199 p. (In Ukrainian).

8. Ostapiv RD. Vplyv taurynu na enerhetychni protsesy u klitynakh tvaryn: dys. ... kand. biol. nauk [Influence of taurine on energy processes in animal cells. Cand. Diss. Abstract]. Lviv; 2016. 147 p. (In Ukrainian).

9. Stepanov HF, Mardashko OO, Kostina AA. Epigenetic changes of enzyme proteins in animal tissues after ionizing irradiation *Dosiahnennia biolohii ta medytsyny*. 2019;2(34):26-30. (In Ukrainian).

10. Krasnoselskyi MV, Krutko YeM, Movchan OV, Hramatiuk SM. Determination of predictive-prognostic biomarkers of imbalance between energy and plastic potentials in blood cells of patients with oncopathology. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal*. 2017;XXV,1:13-17. (In Ukrainian).

11. Chekotovskiy EV. Statystychni metody na osnovi Microsoft Excel 2016: navch. posib. [Statistical methods based on Microsoft Excel 2016: textbook]. Kyiv: Znannia; 2018.408 p. (In Ukrainian).

12. Mardashko OO, Dimova AA, Stepanov HF, Makulkin RF. Shuttle function of malate dehydrogenases in the muscles of experimental animals. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2011;2 (124):9-13. (In Ukrainian).

Надійшла до редакції
12.10.2021 р.

Прийнята до друку 09.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування medchem@ukr.net



І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-3

І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт
ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ*Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна*

Вивчено токсикометричні характеристики октенідину гексафторосилікату в експерименті з визначення гострої токсичності на щурах при пероральному шляху введення водних розчинів солі різної концентрації. Значення LD_{50} октенідину гексафторосилікату становило 555,05 мг/кг, що дозволяє зарахувати його до малотоксичних сполук (IV клас токсичності за класифікацією К. К. Сидорова). Екстраполяція отриманих даних на людину привела до значення LD_{50} 132,15 мг/кг. З урахуванням показника варіабельності летальних доз октенідину гексафторосилікату можна включити до сполук, використання яких не супроводжується високою потенційною небезпекою виникнення та розвитку отруєнь. Токсикометричні показники октенідину гексафторосилікату близькі до відповідних значень для раніше вивчених гексафторосилікатів.

Ключові слова: гостра токсичність, октенідину гексафторосилікат, карієспрофілактичні агенти.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-3

I. O. Shyshkin, V. Yu. Anisimov, O. V. Nikitin, V. O. Helmboldt
ACUTE TOXICITY OF OCTENIDINE HEXAFLUOROSILICATE*Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine*

The aim of the work. Determination of toxicometric characteristics of octenidine hexafluorosilicate (OHFS), characterized by significant pharmaceutical potential, in an acute experiment on rats by oral administration.

Materials and Methods. A study of the acute toxicity of octenidine hexafluorosilicate was carry out on 42 male Wistar rats weighing 180–200 grams. The main criterion for quantifying the toxicity of octenidine hexafluorosilicate was LD_{50} , which was determined using the least squares method. In addition, the following hazard indicators were calculated: $1/LD_{50}$ — the median lethal dose (absolute toxicity), LD_{84}/LD_{16} — the range of lethal doses (zone of acute toxic effect), $1/(LD_{50}-S)$ — the total toxicity index and the S-function angle of inclination (variability of lethal doses). Statistical processing of the results was carry out using the "StatPlus 2009" software (AnalystSoft, USA, 2009).

Results and Discussion. The results of the acute toxicity determination of octenidine hexafluorosilicate show that this compound, in the oral route of administration, belongs to the III class of toxicity for the human (slightly hazardous) and to the IV class of toxicity for the animals (white rats). Based on the variability of lethal doses, the studied hexafluorosilicate can be attribute to compounds that do not pose a high potential risk of the onset and development of poisoning. The calculated toxicity and hazard values of octenidine hexafluorosilicate show that it does not pose a particular danger to humans. Extrapolation to humans of acute toxicity parameters obtained in animals was determined using the coefficient of resistance to the species and is 132.15 mg/kg body weight.

Conclusions. The results of determining the toxicometric characteristics of octenidine hexafluorosilicate in rats by oral administration allow to classify this compound as moderately toxic substances ($LD_{50} = 555.05$ mg/kg, toxicity class IV). The determined parameter of acute toxicity of OHFS is close to the LD_{50} values of other hexafluorosilicates known from the literature; relative safety and high caries-prophylactic and periodontal-protective efficacies of OHFS indicate the prospects for further studies of this compound.

Key words: acute toxicity, octenidine hexafluorosilicate, caries prophylactic agents.

Вступ

З позицій доказової медицини, фторидна терапія є найбільш ефективним методом лікування і профілактики ка-

рієсу [1]. Сьогодні поряд з фторидними препаратами типу простих неорганічних фторидів (натрію фторид, натрію монофторфосфат, олова дифторид) [2] як нові перспективні

антикарієсні агенти активно досліджуються амонієві гексафторосилікати (АГФС) [3–6], які демонструють нетривіальний ефект пролонгованої оклюзії тубул дентину осадом кальцію фториду [7]. Установлено [3, 4, 6], що в разі використан-



ня АГФС з біологічно активними катіонами спостерігається систематичне підвищення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) солей порівняно з аналогічною характеристикою референс-препарату — натрію фториду. Зокрема, для раніше синтезованого октенідину гексафторосилікату ($C_{36}H_{62}N_4$)SiF₆ з суттєвою бактерицидною активністю катіона [8] величина КПЕ перевищує відповідне значення для NaF в 1,7 раза. Пародонтопротекторна ефективність цієї солі (54,7 %) ще більш значна порівняно з відповідною дією NaF (20 %) [9], що може відображати вклад бактерицидного ефекту катіона октенідину.

Мета роботи — вивчення токсикометричних характеристик октенідину гексафторосилікату (ОГФС), який характеризується значним фармацевтичним потенціалом, у гострому експерименті на щурах при пероральному шляху введення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження гострої токсичності ОГФС були проведені на 42 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, розведених у віварії ОНМедУ МОЗ України. Щури утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі *ad libitum*. Усі дослідження були проведені відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [10], правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [11], загальних етичних принципів експериментів на тваринах (ухвалено Національним конгре-

сом України з біоетики, Київ, 2003) [12].

Експерименти було проведено у два етапи: перший етап — «пристрілювальна» серія (12 щурів); другий — основна серія (30 щурів), де тварини були розподілені на окремі групи по шість щурів. Для дослідження нешкідливості водний розчин ОГФС вводили одноразово *per os* з дотриманням правил залежності його об'єму від шляху введення та виду тварин [10].

Основний показник кількісної характеристики токсичності ОГФС є ЛД₅₀, яку визначали за допомогою методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В. Б. Прозоровським [13]. Для ґрунтовної токсикометричної оцінки ОГФС було враховано показники небезпеки: $1/ЛД_{50}$ — обернена величина середньолетальної дози (абсолютна летальність), $ЛД_{84}/ЛД_{16}$ — діапазон летальних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(ЛД_{50} - S)$ — загальний показник токсичності та S — функція кута нахилу варіабельності летальних доз, яку розраховували за формулою:

$$S = (ЛД_{84}/ЛД_{50} + ЛД_{50}/ЛД_{16})/2$$

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із залученням програми "StatPlus 2009" (компанія Analysoft, США, 2009).

Міжвидову екстраполяцію токсикометричних даних і перенесення їх на людину проводили з використанням коефіцієнта видової стійкості [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні ознаки інтоксикації у щурів-самців при гострому отруєнні ОГФС характеризувалися чіткими фазами: збудженням, пригніченням з явищами па-

резів, паралічів, судом і летальним результатом. Збудження, після перорального введення, проявлялося через 5–10 хв і було нетривалим, близько 5 хв. У цей час тварини більш активно пересувалися камерою, частіше міняли позу, підстрибували, активніше проявляли інтерес до навколишнього середовища, рухи були координованими. Потім прискорювалася частота дихання, виникало незначне почервоніння вух і мордочки. На наступній фазі спостерігалися виражена загальмованість, різке пригнічення частоти дихання (до 20–30 за хвилину), акроціаноз, часта діарея та енурез. З'являлися фібрилярні сипання м'язів, тремор, а далі — тонікоклонічні судоми.

Друга фаза закінчувалася летальним кінцем унаслідок різкого пригнічення дихання і судом. У більшості щурів смерть наставала через 12–24 год після перорального введення летальних доз ОГФС. Для виключення тварин з експерименту, що загинули через поранення голкою кровоносних судин з подальшою кровотечею, поранення стравоходу або дихальних шляхів, проводили розтин щурів.

За результатами першої («пристрілювальної») серії отримані дані про нижні (100 % летальність) та верхні (0 % летальність) межі, в яких виявляється ЛД₅₀. Діапазон летальних доз ОГФС (мг/кг маси) у «пристрілювальній» серії на щурах шляхом введення *per os* знаходиться в інтервалі від 408 до 701 мг/кг маси.

Після першого етапу дослідів було проведено наступну частину експерименту з визначенням гострої токсичності ОГФС у щурів шляхом перорального введення. Загальні токсикометричні характеристики подано у табл. 1.



**Гостра токсичність октенідину гексафторосилікату
у щурів при пероральному шляху введення
та екстраполяція даних на людину**

Показник гострої токсичності	Щури	Людина
ЛД ₅₀	555,05	132,15
Стандартна похибка ЛД ₅₀	63,62	15,15
Нижня межа ЛД ₅₀	408,33	97,22
Верхня межа ЛД ₅₀	701,76	167,08
ЛД ₁₀	382,06	90,97
ЛД ₁₆	420,08	95,73
ЛД ₈₄	690,01	164,29
ЛД ₁₀₀	757,49	180,35
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,0018	0,0076
Зона гострої токсичності (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,643	1,716
Варіабельність летальних доз, S	1,282	1,311

З урахуванням показника варіабельності летальних доз для ОГФС (1,28), цей комплекс можна включити до сполук, які не становлять високої потенційної небезпеки виникнення та розвитку отруєння.

Міжвидову екстраполяцію на людей параметрів гострої токсичності, отриманих на тваринах, визначали з використанням коефіцієнта видової стійкості: відповідна величина становить 132,15 мг/кг маси.

З одержаних результатів вивчення токсичності ОГФС в умовах гострої токсичності, за класифікацією К. К. Сидорова [14], при пероральному шляху введення дану сполуку можна включити до IV класу

токсичності (малотоксичні сполуки).

Для порівняння наведені відомі з літератури значення ЛД₅₀ та відповідні класи токсичності гексафторосилікатів з катіонами різних типів і кремнефтористоводневої кислоти (табл. 2).

Як впливає з даних, наведених у табл. 2, всі вивчені гексафторосилікати належать до речовин III (ОГФС — IV) класу токсичності; ці сполуки застосовуються в програмах фторування питної води (Na₂SiF₆, H₂SiF₆) або вивчаються як потенційні лікарські засоби і, за оцінками авторів [3, 15], не мають високої потенційної небезпеки розвитку отруєння.

Висновки

Таким чином, результати визначення токсикометричних характеристик октенідину гексафторосилікату на щурах при пероральному шляху введення дають змогу зарахувати цю сполуку до малотоксичних речовин (ЛД₅₀ = 555,05 мг/кг, IV клас токсичності). Визначений параметр гострої токсичності ОГФС близький до відомих з літератури значень ЛД₅₀ інших гексафторосилікатів; відносна безпека та висока карієспрофілактична і пародонтопротекторна ефективність ОГФС [9] указують на перспективність подальших досліджень цієї сполуки як потенційного засобу лікування карієсу і захворювань пародонта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: гостра токсичність, октенідину гексафторосилікат, карієспрофілактичні агенти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fluoride and oral health / O'Mullane D. M. et al. *Community Dental Health*. 2016. Vol. 33. P. 1–31.
2. Dental restorative materials / Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. In : *A review on dental materials. Advanced Structured Materials*. Vol. 123. Springer, Cham. 2020. P. 47–172.
3. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5–6. С. 48–69.
4. Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S. Ammonium hexafluoro-silicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J. Fluorine Chem*. 2019. Vol. 221, № 5. P. 91–102.
5. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
6. Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В. Амонієві гексафторосилікати як

**Гостра токсичність і класи токсичності
гексафторосилікатів**

Таблиця 2

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності	Література
(C ₃₆ H ₆₂ N ₄)SiF ₆	555,05	IV	—
[4-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	481,28	III	[15]
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆ *	204	III	[3]
(C ₅ H ₁₀ NO ₄) ₂ SiF ₆ **	468	III	[3]
Na ₂ SiF ₆	248	III	[3]
(NH ₄) ₂ SiF ₆	70	III	[3]
H ₂ SiF ₆	430	III	[3]

Примітки:

1. * — (C₂₁H₃₈N)⁺, катіон цетилпіридинію.
2. ** — (C₅H₁₀NO₄)⁺, катіон глутамінової кислоти.



потенційні антикарієсні агенти: проблема вибору катіона. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 11–26.

7. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / Suge T. et al. *Dent. Mater.* 2008. Vol. 24. P. 192–198.

8. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J. Wound Care*. 2016. Vol. 25, № 3. P. S3–S6.

9. Карієспрофілактична і пародонтопротекторна дія октенідину гексафторосилікату у щурів, які отримували карієсогенний раціон / Анісімов В. Ю., Шишкін І. О., Левицький А. П., Гельмбольдт В. О. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 86–95.

10. Доклиническое исследование лекарственных средств : метод. рекомендации / под. ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2002. 567 с.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986. № 123. 51 p.

12. Резніков О. Г. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142–145.

13. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. *Фармакология и токсикология*. 1962. Т. 23, № 1. С. 115–120.

14. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. Москва : Медицина, 1973. Вып. 3. С. 47–51.

15. Шишкін І. О., Тимчишин О. Л., Гельмбольдт В. О. Гостра токсичність 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 80–84.

REFERENCES

1. O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Petersen PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Whitford GM. Fluoride and oral health. *Community Dental Health*. 2016;33:1-31. https://doi.org/10.1922/CDH_3707O'Mullane31

2. Reza Rezaie H, Beigi Rizi H, Rezaei Khamseh M, Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. *Advanced Structured Materials*. Springer, Cham. 2020;123: 47-172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3

3. Helmboldt VO, Anisimov VYu. Ammonium hexafluorosilicates: a new type of anti-caries agents. *Farm. J.* 2018;5/6:48-69. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>

4. Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J. Fluorine Chem.* 2019;221(5):91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>

5. Politz AR, Scott L, Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>

6. Helmboldt VO, Litvynchuk IV. Ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents: the problem of cation selection. *Farm. J.* 2021;76(2):11-26. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.-2.21.02>

7. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008;24:192-198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>

8. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and

antimicrobial properties. *J. Wound Care*. 2016;25(3):S3-S6.

9. Anisimov VYu, Shyshkin IO, Levitsky AP, Gelmboldt VO. Caries prophylactic and periodontal protection of octenidine hexafluorosilicate in rats treated with cariogenic diet. *Farm. J.* 2019;3:86-95. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>

10. Preclinical study of drugs: a method. recommendations. Ed. by Corresponding Member Academy of Medical Sciences of Ukraine A. V. Stefanova. Kyiv, Avicenna, 2002. 567 p. (In Russian).

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123: 51 p.

12. Reznikov OG. General ethical principles of animal experiments. *Endocrinology* 2003;8(1):142-145. (In Ukrainian).

13. Prozorovsky VB. The use of the least squares method for probit analysis of lethality curves. *Pharmacology and Toxicology*. 1962;23(1):115-120. (In Russian).

14. Sidorov KK. Toxicology of new industrial chemicals. Moscow, Medicine 1973;3:47-51. (In Russian).

15. Shyshkin IO, Tymchyshyn OL, Helmboldt VO. Acute toxicity of 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicate. *Farm. rev.* 2018;3:80-84. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9319>

Надійшла до редакції
22.10.2021 р.

Прийнята до друку 8.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
vladimiranisimov@ukr.net

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 618.14-002-08:615.849

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-4

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, К. М. Шпрайдун

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ЖІНКАМ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 618.14-002-08:615.849

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-4

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, К. М. Шпрайдун

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ЖІНКАМ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна,

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Вивчено надання медичної допомоги 888 жінкам з апоплексією яєчника з 2012 по 2020 рр. Залежно від об'єму гемоперитонеума пацієнтки були розділені на три групи: I група — 480 (54,0 %) пацієнток, у яких об'єм гемоперитонеума не перевищував 200 мл; II група — 283 (31,8 %) жінки із внутрішньочеревною кровотечею об'ємом від 200 до 500 мл; III група — 125 (14,1 %) пацієнток з об'ємом гемоперитонеума більше 500 мл. Група I складалася з жінок, яким проводили консервативне лікування апоплексії яєчника, і пацієнток, у яких головним лікувально-діагностичним заходом була лапароскопія. Аналіз даних трансвагінальної ехографії дає можливість з високим ступенем точності кількісно визначити об'єм інтраабдомінальної кровотечі. Лапароскопія є «золотим стандартом» у діагностиці та лікуванні апоплексії яєчника.

Ключові слова: апоплексія яєчника, гемоперитонеум, лапароскопія, трансвагінальна ехографія.

UDC 618.14-002-08:615.849

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-4

I. Z. Hladchuk, O. Ya. Nazarenko, K. M. Shpraidun

MODERN CONCEPT OF RENDERING AID TO WOMEN WITH OVARIAN APOPLEXY

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine,

Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine

The aim. Analysis of rendering the medical aid to women with apoplexy of the ovary, determination of the basic clinical, laboratory and ultrasonic criteria, which influence the choice of therapeutic management, the evaluation of the immediate and long-term results of treatment of ovarian hemorrhages.

Materials and methods. There was studied medical aid to 888 women with apoplexy of the ovary from 2012 to 2020. Depending on the volume of hemoperitoneum patients were divided into three groups: I group — 480 (54.0%) patients whose volume of hemoperitoneum did not exceed 200 ml; II group — 283 (31.8%) women with intraperitoneal hemorrhage with volume from 200 to 500 ml; III group — 125 (14.1%) patients with a volume of hemoperitoneum of more than 500 ml. The group I consisted of IC group — 270 (30.4%) women who were given conservative treatment of apoplexy of the ovary (AO), and IL group — 210 (23.6%) patients whose main diagnostic and treatment measure was laparoscopic intervention.

Results of the study. The average age of the patients was (28.3±5.2) years. The pelvic pain was the leading clinical symptom in all patients. According to the data of the transvaginal US made in the sagittal plane, a linear dependence was observed between the level of free liquid and the volume of hemoperitoneum ($r=0.63$, $p<0.05$). In 792 (89.2%) patients the diagnosis of apoplexy of the ovary and intraperitoneal hemorrhage was made to surgical intervention — on the basis of clinical picture and US data. In the remaining cases — 92 (10.4%) diagnostic laparoscopy was required for confirming the diagnosis. The average volume of hemoperitoneum discovered in patients with ovarian apoplexy, in absence of the adhesive process was (273.5±21.3) ml, whereas in patients with the expressed adhesive process of the small pelvis organs it was (141.4±35.5) ml. The cause of ovarian apoplexy was the corpus luteum or cyst of the corpus luteum in more than the half of the cases — 348 (56.3%).

Conclusions. The manifestation of the clinical symptoms in apoplexy of the ovaries depends on the volume of intraperitoneal hemorrhage. The data analysis of transvaginal echography allows to determine quantitatively, with a high degree of accuracy the volume of intraabdominal hemorrhage and the morphological state of the affected ovary. Laparoscopy is not only a “gold standard” in diagnosis and treatment of ovarian apoplexy, but also contributes to the prevention of ovarian hemorrhages in future.

Key words: ovarian apoplexy, hemoperitoneum, laparoscopy, transvaginal echography.



Вступ

У структурі гінекологічних захворювань особливе місце посідають патологічні стани, що потребують надання невідкладної медичної допомоги. Більше половини ургентних гінекологічних операцій виконується з приводу гострої гінекологічної патології, ускладненої внутрішньочеревною кровотечею [1, 2]. У роботі гінекологічного стаціонару апоплексія яєчника (АЯ) посідає друге місце серед причин внутрішньочеревних кровотеч, поступаючись лише порушеній ектопічній вагітності [3]. Уже протягом кількох десятиріч відеоендоскопічні технології є «золотим стандартом» діагностики і лікування практично всієї ургентної гінекологічної патології, у тому числі АЯ [2, 5, 6].

В окремих клінічних випадках раптовий патологічний розрив тканини яєчника не супроводжується об'ємним гемоперитонеумом, а кровотеча або не виходить за межі капсули яєчника, або виникає мінімальна інтраабдомінальна кровотеча. Пацієнтки з локалізованим внутрішньоаяєчковим крововиливом або незначною внутрішньочеревною кровотечею, що купірується, за наявності помірного больового синдрому потребують консервативного лікування [7, 8].

Метою нашої роботи став аналіз надання медичної допомоги жінкам з апоплексією яєчника, визначення основних клінічних, лабораторних і ультразвукових критеріїв, що вплинули на вибір лікувальної тактики, оцінка найближчих і віддалених результатів лікування яєчкових крововиливів.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети ми проаналізували

надання медичної допомоги 888 жінкам з АЯ, які зверталися по медичну допомогу до клініки гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону м. Одеси за останні 8 років. Залежно від об'єму гемоперитонеума, виявленого інтраопераційно або встановленого неінвазивними методами обстеження, всі пацієнтки були розділені на три основні групи.

До I групи ввійшли 480 (54,0 %) пацієнток, у яких об'єм гемоперитонеума не перевищував 200 мл і вважався мінімальним; II група складалася з 283 (31,8 %) жінок із помірною внутрішньочеревною кровотечею об'ємом від 200 до 500 мл; III групу утворили 125 (14,1 %) пацієнток, у яких кількість крові в животі перевищувала 500 мл, таку кровотечу ми вважали значною. Головна група I складалася з ІК групи — 270 (30,4 %) жінок, у яких напад АЯ лікували медикаментозно, і ІЛ групи — 210 (23,6 %) пацієнток, у яких головним лікувально-діагностичним методом було лапароскопічне оперативне втручання.

Серед жінок, які підлягали консервативній терапії, 105 (38,8 %) пацієнток лікування одержували в амбулаторних умовах; 108 (40,0 %) пацієнток ІК групи після припинення яєчничкової кровотечі й отримання курсу медикаментозної терапії протягом терміну від 1 до 7 тиж. були з діагностичною і лікувальною метою лапароскопічно прооперовані в так званому холодному періоді. Цих пацієнток об'єднано в І«К»Л^а підгрупу. Пацієнтки ІК групи, у яких вдалося відстежити віддалені результати лікування, були об'єднані в ІК^в підгрупу.

При зверненні по медичну допомогу хворим виконували загальноклінічні, біохімічні до-

слідження крові, сечі, уротест на вагітність, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження виділень з піхви і цервікального каналу. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого таза проводили на апараті ALOKA-650 і SA-8000 SE, вагінальним датчиком з частотою 6,0–7,5 МГц.

Оперативне втручання виконувалось або відразу після встановлення діагнозу АЯ і госпіталізації пацієнтки, або після спроби консервативного лікування, а також за відсутності можливості виключити іншу загрозливу гостру хірургічну і гінекологічну патологію. Лапароскопію виконували за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- і біполярної електрохірургічної техніки [2]. Жінкам III групи за відсутності протипоказань інтраопераційно виконували реінфузію автокрові за власною розробленою методикою [4]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програмного забезпечення Statistica 5.5 (Stat Soft Inc., США).

Усі ультразвукові зображення яєчників були розділені на три типи залежно від наявності на скані щільного та рідинного компонентів у пухлиноподібному утворенні. Тип I — пухлиноподібне утворення зі щільним, суцільним, аморфним гіперехогенним вмістом. Тип II — на щільному, аморфному гіпоехогенному фоні помітний сітчастий або у вигляді губки рисунок із ниткоподібними смугами, що проходять у різних напрямках. Тип III — в яєчнику спостерігалось неправильної форми ехогенне утворення діаметром від 20 до 35 мм із щільноподібною порожниною.



Об'єм вільної рідини визначали за допомогою транспіхових ехограм малого таза, виконаних у сагітальній площині, які також були поділені на три типи. Тип 1 — рівень рідини не підіймається вище за внутрішній зів матки. Тип 2 — ехогенна смужка рідини сягає середини тіла матки. Тип 3 — рівень вільної рідини сягає дна тіла матки і вище.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік спостережуваних хворих варіював від 17 до 55 років (у середньому — (28,3±5,2) року). Провідним клінічним симптомом у всіх пацієнок був тазовий біль. Інтенсивний гострий біль частіше траплявся у пацієнок із помірною та великою крововтратою (62,2 і 92,3 % відповідно). У 285 (70,0 %) пацієнок II і III груп напад болю виникав у другу фазу менструального циклу (МЦ), а у 324 (67,6 %) пацієнок I групи захворювання розвивалося в середині МЦ. Для госпіталізованих пацієнок I групи з вираженим больовим синдромом — 287 (76,5 %) жінок — було характерне раннє звернення по медичну допомогу (протягом перших 2 год від початку нападу).

Коли при зверненні по медичну допомогу спостерігалися незначний ниючий тазовий біль і стабільна гемодинаміка, консервативне лікування сформованого кістозного геморагічного утворення яєчника (КГУЯ) проводили в амбулаторних умовах. Загальний стан усіх жінок I групи був розцінений як задовільний. Середні показники гемодинаміки і червоної крові у пацієнок цієї групи були такими: пульс — (72±8) за 1 хв, САТ — (124±6) мм рт. ст., ДАТ — (70±8) мм рт. ст., гемоглобін — (121±16) г/л.

У жінок II групи больовий синдром мав стійкий характер і посилювався з часом. Більше половини цих хворих відзначали стійку іррадіацію болю в пряму кишку і промежину. Стан хворих, як і пацієнок I групи, розцінювався як задовільний через відсутність видимих гемодинамічних порушень і змін у червоній крові: пульс — (86±8) за 1 хв, САТ — (122±6) мм рт. ст., ДАТ — (68±8) мм рт. ст., гемоглобін — (118±16) г/л.

Стан хворих III групи розцінювався як задовільний тільки у 5 (4,0 %) пацієнок, у 57 (45,5 %) жінок — середньої тяжкості й у 63 (50,4 %) — тяжкий. Середні показники гемодинаміки і червоної крові у хворих III групи були такими: пульс — (104±8) за 1 хв, САТ — (87±6) мм рт. ст., ДАТ — (68±8) мм рт. ст., гемоглобін — (74±12) г/л.

За даними УЗД спостерігалася лінійна залежність між рівнем вільної рідини відносно матки і об'ємом гемоперитонеума, виявленого інтраопераційно ($r=0,63$; $p<0,05$). Так, у 90 (43,3 %) жінок, у яких інтраабдомінальна кровотеча не перевищувала 200 мл, спостерігалися ехограми типу 1, а у 63 (30,0 %) випадках ІЛ групи вільна рідина на ехограмах взагалі не виявлялася. У всіх випадках внутрішньочеревної кровотечі об'ємом більше 200 мл на транспіхових ехограмах, виконаних у сагітальній площині, фіксувався стовпчик вільної рідини. У жінок II групи найчастіше спостерігали ехограми типу 2 — 198 (70,3 %) випадків. Коли внутрішньочеревна кровотеча сягала понад 500 мл, усі ультразвукові зображення були типу 3. У 18 (14,4 %) пацієнок III групи під час УЗД виявляли гіперехогенну вільну рідину з ехогетеро-

генними ділянками в міхурово-матковому просторі і навколо яєчників.

У 70,0 % жінок I групи зі значним больовим нападом ультразвукове зображення КГУЯ відповідало I типу. Ехограма типу II у більшості випадків — 80,0 % — була у пацієнок із незначним больовим синдромом, які здебільшого лікувалися амбулаторно. У 281 (68,9 %) жінки з помірним і значним гемоперитонеумом спостерігали ультразвукове зображення III типу.

Загалом у 792 (89,2 %) пацієнок діагноз АЯ і внутрішньочеревної кровотечі встановлено до оперативного втручання — на підставі клінічної картини і даних УЗД. У решті 92 (10,4 %) випадках для підтвердження діагнозу потрібно було проведення діагностичної лапароскопії.

У гемодинамічно стабільних пацієнок, якщо за даними УЗД і лабораторних показників об'єм крові у животі не перевищував 200 мл, починали консервативне лікування, здійснюючи динамічне спостереження з ультразвуковим моніторингом. Починали з призначення гемостатичної терапії: етамзилат (дицинон), адроксон, вікасол, розчин кальцію хлориду, транексамова й амінокапронова кислоти. З метою зниження інтенсивності тазових болів призначали нестероїдні протизапальні препарати — як в ін'єкціях, так і у вигляді ректальних супозиторіїв. У тих випадках, коли пік больового нападу вже минув, та при відмові від спостереження в стаціонарних умовах призначали амбулаторне лікування з обов'язковим медичним оглядом і ультразвуковим моніторингом на наступну добу.

Після зникнення небезпеки триваючої внутрішньочеревної



кровотечі подальші лікувальні заходи, виконували амбулаторно, були спрямовані на розсмоктування сформованого КГУЯ. Враховуючи важливу роль інфекційних запальних процесів органів малого таза в розвитку пухлиноподібних процесів яєчників як одного з імовірних джерел АЯ, з моменту формування КГУЯ проводили антибактеріальну терапію з урахуванням виявлених патогенних збудників. З метою блокування патологічної секреції гонадотропних гормонів призначали гормональні препарати (КОК або синтетичні прогестини). За нашими спостереженнями, до 90 % КГУЯ регресували після перших місячних, що контролювалося трансвагінальним УЗД. У разі відсутності регресу КГУЯ більш ніж на 50 % хворим виконували лапароскопічне оперативне втручання.

Усі пацієнтки II і III груп, а також 210 жінок ІЛ групи підлягали ургентному лапароскопічному втручання. Найчастіше виконуваною гемостатичною операцією була резекція яєчника — 477 (77,2 %) втручань. У 65 (10,5 %) випадках було виконано видалення придатків матки на стороні ураження через значне руйнування яєчничкової тканини патологічним процесом або розвитком гнійного запального процесу в гематомі яєчника, що захоплює практично всю яєчникову тканину. У тих випадках, коли причиною незначної кровотечі в малий таз і вираженого болювого синдрому була патологічна овуляція, виконували діагностичну лапароскопію.

У 398 (64,5 %) пацієнток під час операції не виявлено спайок у малому тазі та черевній порожнині; I–II ступінь вираженого спайкового процесу був зафіксований у 146 (23,6 %) пацієнток. Виражений спайко-

вий процес органів малого таза III–IV ступеня був наявний у 74 (11,9 %) хворих. У пацієнток за відсутності спайкового процесу при яєчникових кровотечах частіше спостерігався більший об'єм внутрішньочеревної кровотечі, ніж у хворих із супровідним спайковим процесом. Так, середній об'єм гемоперитонеума, виявлений у пацієнток з АЯ, за відсутності спайкового процесу становив ($273,5 \pm 21,3$) мл, тимчасом як у пацієнток із вираженим спайковим процесом органів малого таза він був ($141,4 \pm 35,5$) мл. Більш ніж у половині випадків — 348 (56,3 %) — причиною АЯ були жовте тіло або кіста жовтого тіла. Значно рідше причиною оваріальної внутрішньочеревної кровотечі стали інші доброякісні пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників (серозна, фолікулярна, ендометріоїдна кісти).

У більшості пацієнток — 348 (56,3 %), окрім гемостатичного втручання на яєчничовій тканині, виконувалося додаткове оперативне втручання з усунення супровідної патології органів малого таза. Середня тривалість оперативного втручання дорівнювала ($41,3 \pm 1,8$) хв — від 15 до 110 хв. У післяопераційному періоді основним методом знеболення було застосування нестероїдних анагетиків протягом перших двох діб. Після операції пацієнтки перебували в стаціонарі від 1 до 3 діб, у середньому ($1,9 \pm 0,1$) ліжко-дня.

Під час операції у пацієнток I«К»Л^x підгрупи найчастішою інтраопераційною знахідкою був спайковий процес малого таза, спричинений раніше перенесеними гострими запальними захворюваннями і відкритими оперативними втручаннями. Спайковий процес I–II ступеня був виявлений у 18

(16,9 %) хворих цієї групи, а III–IV ступеня — у 39 (36,4 %) випадках. Формування персистуючого КГУЯ на фоні зовнішнього ендометріозу виявлено у 35 (32,1 %) жінок цієї групи, із них ендометріоз очеревини I–II ступеня — у 19 (17,5 %) хворих, а III–IV ступінь зафіксований у 17 (15,7 %) жінок I«К»Л^x підгрупи.

Після отримання результатів гістологічного дослідження подальшу протирецидивну терапію проводили з урахуванням морфологічної структури джерела яєчничкової кровотечі. Для профілактики рецидивів апоплексії з фолікулярних кіст яєчника використовували монофазні низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви (КОК) у циклічному режимі від 3 до 12 міс., залежно від репродуктивних намірів пацієнтки.

Якщо у хворій виявляли ендометріоїдну кісту або ендометріоз іншої локалізації, обов'язково використовували для лікування депо-препарати агоністів гонадотропін-релізінг-гормону (аГнРГ) протягом терміну від 2 до 4 міс. Після успішної терапії препаратами аГнРГ, залежно від репродуктивних намірів пацієнтки, застосовували довготривалу терапію КОК або синтетичними прогестинами. Останні (норестерон ацетат, дидрогестерон) призначали пацієнткам із кістами жовтого тіла. За наявності у жінки репродуктивних намірів на найближчий час у протирецидивній терапії застосовували препарат дидрогестерон (дуфастон) з 16-го дня МЦ дозовою дозою 20–40 мг протягом періоду від 10 днів до 6 міс.

Кожні 6–9 міс. терапії КОК або синтетичними прогестинами протягом терміну від 3 до 5 міс. робили перерву в гормональній терапії. Під час пе-



перви застосовували рослинні та вітамінні препарати (ременс, токоферолу ацетат, гінекохель), які вживають для регуляції гормонального гомеостазу жінок.

Віддалені результати лікування із загальної кількості хворих нам вдалося прослідкувати у 487 пацієток (із I групи — 231 жінка, з II групи — 144 хворих і з III групи — 53 пацієнтки). З ІК^В, ІЛ і І«К»Л^х підгруп віддалені наслідки лікування вдалося спостерігати у 58, 100 і 73 пацієток відповідно. Середня тривалість спостереження за пацієнтками становила 31,7 міс. (від 12 до 47 міс.). Віддалені результати лікування АЯ оцінювали за станом репродуктивної функції жінки та наявністю виникнення рецидиву захворювання (табл. 1).

Згідно з отриманими даними, найбільша частота рецидиву апоплексії яєчника, формування КГУЯ і найдовший термін субфертилітету спостерігалися серед жінок ІК^В підгрупи. Бажана маткова вагітність частіше наставала у пацієток ІЛ, II і III груп — 74 (74,0 %), 105 (72,7 %) і 39 (73,8 %) випадків відповідно. Серед жінок, що лікувалися консервативно, за період спостереження завагітніли 34 (58,6 %). У підгрупі І«К»Л^х вагітність також настала майже у двох третин спо-

стережуваних пацієток — у 45 (61,6 %). Зниження репродуктивної функції у жінок цієї підгрупи пояснюється високою частотою розповсюдженого спайкового процесу, спостережуваного до операції. Середній термін між лікуванням АЯ і бажаною вагітністю був приблизно однаковим у лапароскопічно оперованих жінок і становив для ІЛ, І«К»Л^х, II і III груп 7,5; 7,4; 7,5; 7,8 міс. відповідно, а у жінок ІК^В підгрупи цей показник збільшився до 9,5 міс.

Рецидив яєчникового крововиливу у вигляді формування КГУЯ спостерігався у 14 (24,1 %) пацієток ІК^В підгрупи, у 21 (14,5 %) жінок II групи і у 8 (15,0 %) хворих III групи. За період спостереження рецидивів АЯ і КГУЯ не зареєстровано у пацієток ІЛ і І«К»Л^х груп. У 3 (5,1 %) пацієток ІК^В підгрупи довелося виконати лапароскопічне оперативне втручання. У решти хворих АЯ купірували консервативно; 8 (13,7 %) пацієток ІК^В підгрупи за рік після АЯ через повторну появу кістозних утворень дали згоду на виконання діагностичної лапароскопії, під час якої у 5 жінок виявили спайковий процес II–III ступеня розповсюдження, у 4 — зовнішній ендометріоз II ступеня.

Висновки

Таким чином, вираженість клінічних симптомів при апоплексії яєчників залежить від об'єму внутрішньочеревної кровотечі. Аналіз даних трансвагінальної ехографії дає змогу з високим ступенем точності кількісно визначити об'єм інтраабдомінальної кровотечі та морфологічний стан ураженого яєчника. Неінвазивна діагностика об'єму гемоперитонеума при АЯ використовується з метою диференційованого відбору пацієток для консервативного або оперативного лікування. Враховуючи те, що спайковий процес та ендометріоз очеревини малого таза часто супроводжують яєчникомі крововиливи, особливо ті клінічні форми, які підлягають консервативному лікуванню (гемоперитонеум до 200 мл), вони можуть бути однією з найімовірніших причин АЯ. З урахуванням цього лапароскопія є «золотим стандартом» не тільки в діагностиці та лікуванні АЯ, але і в запобіганні можливим яєчковим крововиливам. Застосування лапароскопії як головного лікувально-профілактичного методу при АЯ дозволяє зберегти, а іноді й відновити репродуктивну функцію майже у 4 із 5 жінок з АЯ і знизити частоту виникнення рецидиву АЯ і КГУЯ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: апоплексія яєчника, гемоперитонеум, лапароскопія, трансвагінальна ехографія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лихачев В. К. Практическая гинекология с неотложными состояниями : руководство для врачей. Москва : МИА, 2013. 840 с.

Віддалені результати лікування хворих з апоплексією яєчника

Таблиця 1

Група	Репродуктивна функція		Рецидив апоплексії яєчника і формування КГУЯ, абс. (%)
	Завагітніли, абс. (%)	Термін субфертилітету, міс.	
I, n = 231			
ІК, n=58	34 (58,6 %)	9,5	14 (24,1 %)
ІЛ, n=100	74 (74,0 %)	7,5	—
І«К»Л ^х , n=73	45 (61,6 %)	7,4	—
II, n=144	105 (72,7 %)	7,5	21 (14,5 %)
III, n=53	39 (73,8 %)	7,8	8 (15,0 %)



2. Ендоскопічна хірургія : навчальний посібник / Запорожан В. М., Грубнік В. В., Грубнік Ю. В., Малиновський А. В. Київ : Медицина, 2019. 592 с.

3. Гладчук І. З., Волянська А. Г., Назаренко О. Я. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників. Частина 1. *Вісник морської медицини*. 2015. № 2. С. 112–117.

4. Спосіб реінфузії автокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції : Деклараційний пат. 22716, Україна : МПК6 А61В17/00. № u 2006 13335 ; заявл. 18.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5.

5. Gasless laparoendoscopic single-site surgery with intraoperative autologous blood transfusion for management of ectopic pregnancy with significant hemoperitoneum: a retrospective observational study / Akihiro Takeda et al. *Gynecological Surgery*. 2019. Vol. 16 (1). P. 1–8.

6. Medvediev M. V., Malvasi A., Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Dec. Vol. 17 (4). P. 300–9.

7. Chethalan P., Garg R. Sonographic Spectrum of Hemorrhagic Cysts of the Ovary on Trans-Vaginal

Sonography: A Study of 50 Cases. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017 Aug. Vol. 6 (8). P. 318–21.

8. Bottomley C., Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Mar 17. Vol. 23 (5). P. 21–3.

REFERENCES

1. Lykhachev VK. *Praktycheskaia hynekolohiya s neotlozhnymi sostoi-niiami: a guide for doctors*. Moscow: MYA; 2013. 840 p. (In Russian).

2. Zaporozhan VM, Hrubnik VV, Hrubnik YuV, Malynovskyi AV. *Endoskopichna khirurgiia: navchalnyi posibnyk [Endoscopic surgery: a text-book]*. Kyiv: Medytsyna; 2019. 592 p. (In Ukrainian).

3. Hladchuk IZ, Volianska AH, Nazarenko OYa. *Suchasni diahno-tychni ta likuvalni pidkhody pry apoplek-sii yaiechnykyv*. Chastyna 1. *Visnyk morskoi medytsyny* 2015;2;112-117. (In Ukrainian)

4. Hladchuk IZ, Kashtalian MA, Nazarenko OIa, Yakymenko OV. *Sposib reinfuzii avtokrovi z cherevnoi porozhnyny pry laparoskopichnii hinekolo-hichnii operatsii*. Deklaratsiinyi patent Ukrainy na vynakhid 22716, Ukraina : МПК6 А61В17/00. № 2006

13335; zaiavl. 18.12.2006 ; opubl. 25.04.2007, Biul. № 5. (In Ukrainian).

5. Akihiro Takeda et al. Gasless laparoendoscopic single-site surgery with intraoperative autologous blood transfusion for management of ectopic pregnancy with significant hemoperitoneum: a retrospective observational study. *Gynecological Surgery*. 2019: 16(1):1-8.

6. Medvediev MV, Malvasi A, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Dec.;17(4):300-309.

7. Paul Chethalan, Ravi Garg. Sonographic Spectrum of Hemorrhagic Cysts of the Ovary on Trans-Vaginal Sonography: A Study of 50 Cases. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017 Aug;8:318-321.

8. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Mar;17;23(5):21-23.

Надійшла до редакції
05.10.2021 р.

Прийнята до друку 09.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
spraidunkateryna@gmail.com

УДК 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков, В. Є. Максимовський,
Д. В. Атанасов, М. С. Четверіков, В. В. Четверікова-Овчинник

ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ НА КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ШЛУНКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков, В. Є. Максимовський, Д. В. Атанасов,
М. С. Четверіков, В. В. Четверікова-Овчинник

ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕР-
ТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ НА КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТА-
ТИЧНИМ РАКОМ ШЛУНКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Розглянуто результати лікування 34 пацієнтів з метастатичним раком шлунка, які були роз-
поділені на дві групи: контрольна — 24 пацієнти, яким виконувалося на першому етапі первинне
циторедуктивне оперативне втручання (CRS) в повному обсязі з ад'ювантною хімотерапією (ACT)
за схемою FLOT, та дослідна — 10 пацієнтів, яким виконувалося на першому етапі CRS в пов-
ному обсязі в комбінації з HIPEC і ACT. При порівнянні частоти післяопераційних ускладнень у
групах контрольна та дослідна $p > 0,05$. При порівнянні частоти побічних ефектів хімотерапев-



тичного лікування у групах контрольна та дослідна $p > 0,05$. У результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень або побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів.

Ключові слова: рак шлунка, циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія.

UDC 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

V. M. Sokolov, O. V. Bondar, S. G. Chetverikov, V. Ye. Maksymovskiy, D. V. Atanasov, M. S. Chetverikov, V. V. Chetverikova-Ovchynnyk

THE EFFECT OF CYTOREDUCTIVE SURGERY AND INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION ON THE CLINICAL OUTCOME OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Introduction. For gastric cancer (GC), metastatic peritoneal carcinomatosis (PC) is a typical process. PC and its consequences usually lead to the death of 20–40% of patients with GC. For carefully selected patients, intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion can be applied.

The **aim** of the study was to investigate the effect of cytoreductive surgery in combination with HIPEC on the clinical course of the postoperative period, the frequency of postoperative complications and side effects of chemotherapeutic drugs in the treatment of advanced GC.

Materials and methods. The results of treatment of 34 patients with advanced GC were analyzed. The patients were divided into two groups: IA group — 24 patients with advanced GC, who first underwent complete primary cytoreductive surgery (CRS) with adjuvant chemotherapy (ACT) according to the FLOT scheme and IB group — 10 patients with advanced GC treated by CRS + ACT + HIPEC.

Results. Comparing the number of patients with postoperative complications in groups IA (CRS + ACT) and IB (CRS + HIPEC + ACT) using the exact bilateral Fisher's test $p > 0.05$. Comparing the frequency of side effects of chemotherapeutic treatment in the FLOT mode in groups IA (CRS + ACT) and IB (CRS + HIPEC + ACT), the values of $\chi^2 = 20.750$, $\chi^2_{Cr} = 28.568$ ($p = 0.0622$) were obtained.

Conclusions. The usage of HIPEC in combination with complete CRS and ACT is a promising method of treatment of this group of patients. As a result of this study, it was proved that there is no statistically significant effect on the clinical course of the postoperative period due to the increase in the frequency of postoperative complications or side effects of chemotherapeutic drugs.

Key words: gastric cancer, cytoreductive surgery, HIPEC.

Вступ

Перитонеальний карциноматоз (ПК) — вид метастатичного ураження очеревини, що являє собою відкладення пухлинних експліатів злоякісних епітеліальних пухлин різних первинних локалізацій на парієтальній та вісцеральній очеревині. Рідше перитонеальні метастази виникають з мезодермальних або лімфоїдних клітинних ліній (перитонеальний саркоматоз або перитонеальний лімфоматоз відповідно). Досі ПК залишається актуальною проблемою для своєчасної діагностики та лікування в усьому світі. Точна статистика захворюваності на первинний та рецидивний ПК невідома, оскільки більшість аналітичних, візуалізаційних, онкологічних досліджень орієнтовані саме на первинний пухлинний процес.

Для раку шлунка (РШ) метастатичне розповсюдження очеревиною у вигляді ПК є також типовим процесом. Перитонеальний карциноматоз при РШ присутній при первинному діагнозі у 15–50 % випадків [1, 2]. При стадії первинної пухлини T2 та більше (за інфільтрації серозного шару шлунка) перитонеальний рецидив розвивається у 35–60 % таких пацієнтів після радикальної операції. Єдиним місцем метастазування у 40–60 % пацієнтів з РШ є ПК [3, 4]. Хворі, які мають ПК при РШ, зазвичай помирають протягом першого року в 20–40 % випадків [2].

Для РШ лікувальний протокол Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) не рекомендує виконання циторедуктивних операцій за наявності перитонеального карциноматозу, окрім паліативної гастректомії при

шлунковій кровотечі або стенозі, однак розглядає можливим виконання резекції солітарних метастазів печінки після неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування [5]. Подібний підхід до лікування метастатичного РШ представлений і в протоколі NCCN, однак там для ретельно відібраних пацієнтів розглянута можливість виконання внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (HIPEC). У дослідженні Vonnot P. E. et al. у хворих з ПК при РШ після циторедуктивної операції та подальшої ад'ювантної хіміотерапії медіана загальної виживаності досягла 12,1 міс., а п'ятирічна виживаність 6,43 % [6], тимчасом як при паліативній хіміотерапії загальна виживаність в середньому становить 8 міс., а при симптоматичному лікуванні (best supportive care) — 5 міс. [7]. В огляді Ji Z. H. et al. про-



демонстровані гірші результати: медіана загальної виживаності у хворих на РШ з ПК дорівнювала 5,4–7,9 міс. [8]. Важливим аспектом при метастатичному РШ є виконання циторедукції в повному обсязі, як продемонстровано в оглядах [9, 10]. Отже, питання раціональності виконання циторедуктивних операцій та HIPEC при метастатичному РШ залишається остаточно не вирішеним і потребує подальшого дослідження.

Мета роботи — дослідити вплив застосування циторедуктивної хірургії в комбінації з внутрішньочеревною гіпертермічною хіміоперфузією на клінічний перебіг післяопераційного періоду, частоту післяопераційних ускладнень і побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів у пацієнтів з метастатичним раком шлунка.

Матеріали та методи дослідження

Розглянуто результати лікування 34 пацієнтів з метастатичним РШ, які проходили хірургічне лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету з 2013 по 2020 рр. Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на дві групи: контрольну та дослідну.

Контрольна група — 24 пацієнти з метастатичним РШ, яким виконувалося на першому етапі чотири цикли неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT (5-фторурацил 2600 мг/м² в/в повільно — 24 год, лейковорин 200 мг/м² в/в повільно — 2 год, оксаліплатин 85 мг/м² в/в повільно — 2 год, доцетаксел 50 мг/м² в/в краплинно з повторенням щодва тижні) з позитивною клініч-

ною відповіддю (регресія або стабілізація пухлини), на другому етапі — циторедуктивне оперативне втручання (CRS) в повному обсязі з ад'ювантною хіміотерапією (ACT) за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тиж. після оперативного втручання.

Дослідна група — 10 пацієнтів з метастатичним РШ, яким виконувалося на першому етапі чотири цикли неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю, на другому етапі — CRS у повному обсязі в комбінації з HIPEC та ACT за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тиж. після оперативного втручання.

Усі хворі були поінформовані та надали згоду на участь у науково-дослідному процесі та використання їхньої клінічної інформації відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Середній вік хворих у контрольній групі становив (56,2±10,2) року, в дослідній групі — (54,3±8,5) року, до контрольної групи увійшли 16 жінок і 7 чоловіків, до дослідної групи — 7 жінок і 3 чоловіки. Вивчали аліментарний статус, обтяженість сімейного анамнезу, наявність супровідної патології та вторинної анемії. За кожним показником визначена статистична однорідність груп ($p>0,05$).

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародних класифікацій TNM 8-го видання (2017 р.). За даними післяопераційного стадіювання, пацієнти обох груп мали IV стадію: pT2 — 13 (54,2 %) пацієнтів контрольної групи та 6 (60 %) пацієнтів дослідної групи, pT3 — 8 (33,3 %) пацієнтів контрольної групи та 3 па-

цієнти дослідної групи, pT4 — 3 (12,5 %) пацієнти контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи; pN0 — 5 (20,8 %) пацієнтів контрольної групи та 2 (20 %) пацієнти дослідної групи, pN1 — 10 (41,7 %) пацієнтів контрольної групи та 5 (50 %) пацієнтів дослідної групи, pN2 — 7 (29,2 %) пацієнтів контрольної групи та 2 (20 %) пацієнти дослідної групи, pN3 — 2 (8,3 %) пацієнти контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи; pM1reg — метастатичне ураження очеревини в усіх пацієнтів. За даними гістологічного дослідження, пацієнти обох груп мали аденокарциному шлунка: G1 — 14 (58,3 %) пацієнтів контрольної групи та 6 (60 %) пацієнтів дослідної групи, G2 — 9 (37,5 %) пацієнтів контрольної групи та 3 (30 %) пацієнти дослідної групи, G3 — 1 (4,2 %) пацієнт контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцитів, ураження очеревини та великого сальника, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. За кожним показником визначена статистична однорідність груп ($p>0,05$).

Згідно зі стандартами діагностики і лікування, на всіх етапах дослідження хворих на РШ (на доопераційному етапі з метою визначення розповсюдженості процесу, діагностики ускладнень, пов'язаних з проведенням спеціального лікування, для оцінки ефекту проведеної АСТ, з метою виявлення рецидивів та прогресії



процесу) використовували такі методи діагностики:

— фізикальне обстеження, у тому числі гінекологічне ректовагінальне дослідження;

— лабораторне дослідження крові (загальний аналіз з формулою, біохімічні аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ — при узгодженні з пацієнтом) та сечі;

— електрокардіографія;

— ультразвукове дослідження органів малого таза і черевної порожнини, заочеревинного простору, групи периферичних лімфовузлів;

— фіброгастродуоденоскопія та фіброколоноскопія;

— екскреторна урографія;

— комп'ютерна томографія (СТ) з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням або DWI/MRI органів малого таза та черевної порожнини, в окремих випадках PET/CT;

— рентгенографія або СТ органів грудної порожнини;

— консультація хірурга-онколога і/або гінеколога-онколога і/або уролога-онколога, хіміотерапевта, радіолога;

— консультація анестезіолога, терапевта та інших фахівців за показаннями.

Процедуру HIPEC виконували за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, та ізольованої (частини тіла і органи) гіпертермічної перфузії. За допомогою апарата Performer HT проводиться екстракорпоральна циркуляція рідини або крові (залежно від терапевтичного режиму). Можливість моделювати параметри температури перфузійного розчину протягом процедури, виходячи з даних температурних датчиків, є важливою перевагою апарата.

Також в онлайн-режимі під час процедури контролюються швидкість потоку перфузійно-

го розчину, об'єм перфузії (контроль рідинного балансу пацієнта) та проводиться 6-канальний контроль тиску перфузійного розчину в системі. Система Performer HT надає можливість тимчасово припинити циркуляцію перфузійного розчину всередині порожнини при збереженні параметрів перфузії (температури тощо). Також за допомогою апарата дані пацієнтки і параметрів процедури зберігалися на зовнішньому пристрої через вбудований USB-порт. Для РШ сьогодні не існує уніфікованих режимів або консенсусу щодо температури, дозування препаратів та оптимального часу перфузії при HIPEC. Запропонована методика проведення процедури була однаковою для всіх пацієнтів, які отримували HIPEC. Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводили тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюсу (7,5 г/м²) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м²) протягом 12 год.

Загальна тривалість процедури HIPEC становила 120 хв, включаючи період перфузії протягом 90 хв. Середня швидкість потоку 800–900 мл/хв протягом 90 хв. Циркуляція хіміопрепарату забезпечувалася за допомогою двох попм (насосів, які закачують і евакуюють рідину в черевній порожнині), температурного охолоджувача та стерильного закритого контуру. Процедуру проводили за допомогою техніки «закритого живота», яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком HIPEC, а введення та евакуацію рідини проводять за допомогою п'яти силіконових трубок, установлених через окремі розрізи під

час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41 °С цисплатин дозою 50 мг/м² та доксорубіцин дозою 15 мг/м² розчиняли у 4–6 л перфузату (об'єм перфузату залежав від маси пацієнта 60 мл/кг). Під час процедури проводився моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та об'єму отриманої сечі. Виділення сечі підтримувалося у кількості мінімально 1 мл/кг на годину під час HIPEC і протягом 3 год після операції.

На завершальному етапі після перфузії гіпертермічним розчином хіміопрепаратів проводили охолодження черевної порожнини. Після виконаного втручання всіх пацієнтів переводили на одну добу до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Результати дослідження та їх обговорення

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах рівномірно розподілені ($p > 0,05$).

У дослідну групу (CRS + HIPEC + ACT) дослідження увійшли пацієнти, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від розповсюдження пухлинного процесу (табл. 1, 2).

Середній індекс перитонеального карциноматозу (PCI) у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) становив $7,2 \pm 2,4$ і був більшим, ніж у контрольній групі (CRS + ACT) — $6,1 \pm 1,2$,



**Виконаний обсяг циторедукції у контрольній (CRS + ACT)
і дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах, n (%)**

Обсяг циторедукції	Група хворих	
	Контрольна (CRS + ACT), n=24	Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10
Оментектомія	22 (91,7)	9 (90)
Бурсектомія	19 (79,2)	7 (70)
Резекція глісонової капсули	5 (20,8)	1 (10)
Резекція діафрагми	6 (25)	2 (20)
Апендектомія	2 (8,3)	1 (10)
Резекція тонкої кишки	5 (20,8)	2 (20)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) у т. ч. обструктивні:	7 (29,2)	2 (20)
— правобічна геміколектомія	3 (12,5)	1 (10)
— лівобічна геміколектомія	1 (4,2)	0 (0)
— резекція сигмоподібної кишки	1 (4,2)	1 (10)
— резекція прямої кишки	2 (8,3)	0 (0)
Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії)	3 (12,5)	1 (10)
Резекція сечовода	4 (16,7)	1 (10)
Резекція печінки	1 (4,2)	1 (10)
Холецистектомія	2 (8,3)	1 (10)
Дистальна резекція підшлункової залози	1 (4,2)	0 (0)
Спленектомія	18 (75)	7 (70)
Перитонектомія:		
— тотальна	1 (4,2)	1 (10)
— тазова	2 (8,3)	1 (10)
— ліва піддіафрагмальна	5 (20,8)	2 (20)
— передня парієтальна	6 (25)	2 (20)
— права піддіафрагмальна	5 (20,8)	3 (30)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	6 (25)	2 (20)

Таблиця 2

**Інтраопераційні характеристики у контрольній (CRS + ACT)
і дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах**

Показник	Середня інтраопераційна крововтрата, мл	Середня тривалість оперативного втручання, хв	Інтраопераційна гемотрансфузія, мл
Контрольна група (CRS + ACT)			
n	610±320	194,3±42,4	640±252
min-max	130–1950	72–380	440–2650
Дослідна група (CRS + HIPEC + ACT)			
n	560±352	340,1±46,4	750±292
min-max	140–2100	225–390	450–1480

адже HIPEC частіше пропонували хворим із великим значенням PCI. Однак при порівнянні PCI хворих контрольної (CRS + ACT) та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп за критерієм

Манна — Уїтні Укр. < Уемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає.

Інтраопераційні характеристики хворих наведені у табл. 2.

Середня тривалість оперативного втручання у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) становила (340,1±46,4) хв (225–390 хв), що є статистично більшим значенням, ніж середня



тривалість у контрольній групі (CRS + ACT) — Укр. > Уемп. за критерієм Манна — Уїтні. Середній об'єм інтраопераційної крововтрати (560±352) мл (140–2100 мл). При порівнянні з аналогічним показником у контрольній групі (CRS + ACT) за критерієм Манна — Уїтні статистично значущої різниці не отримано (Укр. < Уемп.). Інтраопераційну гемотрансфузію проводили у 4 пацієнтів. Середній об'єм гемотрасфузії у пацієнтів, яким вона виконувалася, дорівнював (750±±292) мл (450–1480 мл) на пацієнта, що є статистично більшим значенням, ніж у контрольній групі (CRS + ACT): Укр. > Уемп. за критерієм Манна — Уїтні.

Середній термін перебування у стаціонарі пацієнтів до-

слідної групи (CRS + HIPEC + ACT) становив (12,5±3,2) доби (5–26 діб), що є тривалішим, ніж у контрольній групі (CRS + ACT), але статистично значущої різниці між двома вибірками при порівнянні за критерієм Манна — Уїтні не отримано (Укр. < Уемп.). При порівнянні терміну перебування пацієнтів у стаціонарі в контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах за критерієм Манна — Уїтні отримано Укр. < Уемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає. Післяопераційні ускладнення зафіксовано у 5 (50 %) пацієнтів (у 4 пацієнтів — у ранньому післяопераційному періоді, в 1 — у пізньому післяопераційному періоді). Перелік та частоту зу-

стрічальності ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) наведено у табл. 3 та 4. Смертей інтраопераційно та у післяопераційному періоді не було. Стома була сформована у 2 пацієнтів, з них в 1 — дивертивна ілеостома з подальшою реконструкцією.

При порівнянні кількості пацієнтів з післяопераційними ускладненнями у контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($p = 0,643$), тобто статистично значущої різниці не отримано. При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у хворих дослідної групи (CRS + HIPEC + ACT) частіше виникали гіпер-

Таблиця 3

Ранні післяопераційні ускладнення хворих контрольної (CRS + ACT) та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп, n (%)

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7-ї доби)	Група хворих	
	Контрольна (CRS + ACT), n=24	Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10
Перфорація тонкої кишки внаслідок гострої виразки	2 (8,3)	1 (10)
Коагулопатична внутрішньоочеревинна кровотеча	1 (4,2)	1 (10)
Неспроможність товстокишкового анастомозу	1 (4,2)	0 (0)
Неспроможність тонкокишкового анастомозу	0 (0)	1 (10)
Релапаротомія	2 (8,3)	1 (10)
Евентерація	1 (4,2)	0 (0)
Ілеус	2 (8,3)	1 (10)
Гнійно-септичні ускладнення	3 (12,5)	2 (20)
Гіпертермія	4 (16,7)	3 (30)
Гостра ниркова недостатність	2 (8,3)	2 (20)
Гостра печінкова недостатність	1 (4,2)	1 (10)
Плевральний випіт	3 (12,5)	2 (20)
Пневмоторакс	2 (8,3)	1 (10)
Тромбоемболія легеневої артерії	1 (4,2)	0 (0)
Післяопераційна пневмонія	1 (4,2)	1 (10)
Тромбоз глибоких вен	0 (0)	1 (10)
Інфаркт міокарда	0 (0)	0 (0)
Порушення мозкового кровообігу	1 (4,2)	0 (0)
Анемія в післяопераційному періоді	4 (16,7)	2 (20)
Смерть	0 (0)	0 (0)



Пізнi післяопераційні ускладнення у хворих контрольної (CRS + ACT)
та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп, n (%)

Пізнi післяопераційні ускладнення (з 8-ї по 30-ту добу)	Група хворих	
	Контрольна (CRS + ACT), n=24	Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10
Неспроможність товстокишкового анастомозу	1 (4,2)	0 (0)
Релапаротомія	1 (4,2)	0 (0)
Формування кишкової фістули	0 (0)	1 (10)
Гнійносептичні ускладнення	2 (8,3)	1 (10)
Евентерація	1 (4,2)	1 (10)
Післяопераційна грижа	1 (4,2)	0 (0)
Анемія у післяопераційному періоді	3 (12,5)	1 (10)
Тромбоз глибоких вен	1 (4,2)	0 (0)
Післяопераційна пневмонія	1 (4,2)	0 (0)
Інфаркт міокарда	0 (0)	0 (0)
Порушення мозкового кровообігу	0 (0)	0 (0)
Гостра ниркова недостатність	1 (4,2)	1 (10)
Гостра печінкова недостатність	0 (0)	0 (0)
Смерть	0 (0)	0 (0)

термія та гостра ниркова недостатність, ніж у контрольній групі (CRS + ACT), що, ймовірно, було викликано як дією хіміотерапевтичних препаратів, так і власне тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Однак для обох ускладнень при порівнянні за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($p = 0,19437$ та $p = 0,3221$ відповідно).

У дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) статистично доведено збільшення тривалості оперативного втручання та об'єму гемотрансфузії порівняно з контрольною групою (CRS + ACT). Збільшення часу оперативного втручання у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) зумовлене тривалістю процедури HIPEC (120 хв). Відсоток післяопераційних ускладнень у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) та середня тривалість перебування у стаціонарі після проведення

циторедуктивного втручання є більшими, ніж аналогічні дані в контрольній групі (CRS + ACT), однак різниця є статистично незначущою частково через малі обсяги вибірок.

Хворих дослідної групи (CRS + HIPEC + ACT) оцінювали на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних і лабораторних показників. Після HIPEC на 2-гу та 5-ту добу, а також перед кожним курсом хіміотерапії та між третім і шостим днем кожного курсу проводили контроль електрокардіограми та гематологічних параметрів, виконували біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних із проведенням хіміотерапії, не зареєстровано. Аналіз побічних ефектів 3–4-го ступенів тяжкості наведено у табл. 5.

Отримані дані у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) подібні таким, як у контрольній

групі (CRS + ACT). Найпоширенішими проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія та лейкопенія у 5 (50 %) та у 3 (30 %) хворих відповідно).

До ранніх і негайних (до 7-ї доби) негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше належали нудота й блювання, діарея (протягом перших 24 год у 3 (30 %) хворих та у 3 (30 %) хворих протягом першого тижня). Серед пізніх відтермінованих (7 днів–1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше спостерігалася периферична нейропатія у 6 (60 %) хворих. Для пізніх (від 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найбільш характерним було порушення статевої функції у 6 (60 %) хворих.

При порівнянні частоти зустрічальності побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі FLOT у контроль-



**Побічні ефекти хіміотерапії в режимі FLOT 3–4-го ступенів тяжкості
у хворих контрольної (CRS + ACT) і дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп**

Побічні ефекти	Група хворих	
	Контрольна (CRS + ACT), n=24	Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10
Негайні побічні ефекти хіміотерапії (до 24 год)		
Алергічні реакції	5 (20,8)	1 (10)
Печіння або біль у місці інфузії	2 (8,3)	1 (10)
Нудота/блювання (> 5 епізодів на добу)	7 (29,2)	3 (30)
Ранні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (24 год–7 днів)		
Нудота/блювання (> 5 епізодів на добу)	3 (12,5)	1 (10)
Мієлотоксичність:		
— еритропенія (< 70 г/л)	5 (20,8)	2 (20)
— лейкопенія (< 1·10 ⁹ /л)	7 (29,2)	3 (30)
— тромбоцитопенія (< 20·10 ⁹ /л)	13 (54,2)	5 (50)
— нейтропенічна лихоманка	2 (8,3)	1 (10)
Втома	5 (20,8)	2 (20)
Мукозити (множинні зливні ерозії слизових оболонок, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні, та/або некрози)	1 (4,2)	0 (0)
Діарея (> 7 епізодів на добу)	7 (29,2)	3 (30)
Запор	2 (8,3)	0 (0)
Знижений апетит	5 (20,8)	2 (20)
Пізні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (7 днів–1 міс.)		
Алопеція	2 (8,3)	1 (10)
Сухість шкіри або пігментація	1 (4,2)	0 (0)
Зміни нігтів	5 (20,8)	2 (20)
Бактеріальна інфекція	2 (8,3)	1 (10)
Периферична нейротоксичність	13 (54,2)	6 (60)
Нефротоксичність	1 (4,2)	1 (10)
Гепатотоксичність	1 (4,2)	1 (10)
Пізні побічні ефекти хіміотерапії (від 1 міс.)		
Кардіотоксичність	1 (4,2)	0 (0)
Центральна нейротоксичність	2 (8,3)	1 (10)
Ототоксичність	1 (4,2)	0 (0)
Порушення сексуальної функції	14 (58,3)	6 (60)

ній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах отримані значення $\chi^2=20,750$; $\chi^2_{\text{Кр}} = 28,568$ ($p=0,0622$). Отже, у цих групах не виявлено статистично достовірної різниці між частотою зустрічальності токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4-го ступенів тяжкості.

Висновки

Онкологічні результати комбінованого лікування розповсюдженого черевною порожниною раку шлунка з наявністю перитонеального карциноматозу досить низькі та незначно перевищують застосування поліхіміотерапії як єдиного ме-

тоду лікування. Застосування HIPEC у комбінації з повною циторедукцією та поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів за даними літератури [8, 9]. У результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопе-



раційного періоду за рахунок відсутності збільшення частоти післяопераційних ускладнень ($p=0,643$) і побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів ($p=0,0622$). Комбіноване лікування метастатичного раку шлунка із застосуванням HIPEC потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів та порівняння із CRS + АСТ без HIPEC.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рак шлунка, циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Case of Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis Treated Successfully with Nivolumab. / Tazawa H. et al. *Case Rep Oncol.* 2019 Jul 16. Vol. 12 (2). P. 523–528. DOI: 10.1159/000501717.
2. Mura G., Verdelli B. The features of peritoneal metastases from gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2016. Vol. 2. P. 365–374. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2016.19>.
3. Sushkov O. I., Achkasov S. I. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (review). *Coloproctology.* 2016. Vol. 4 (58). P. 69–79.
4. Dong X. D. Right sided colon cancer and peritoneal carcinomatosis. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019. Vol. 4. P. 72–72. DOI: 10.21037/ales.2019.07.10.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021. Vol. 24. P. 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>.
6. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study). A Propensity Score Analysis / Bonnot P. E. et al. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10. Vol. 37 (23). P. 2028–2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guide-

lines in oncology: gastric cancer (version 4.2021). 2021 Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

8. Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases / Ji Z. H. et al. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug. Vol. 33 (5). P. 562–570. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065.

9. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis / Ellison L. M., Man Y., Stojadinovic A., Xin H., Avital I. *Chin J Cancer Res.* 2017 Feb. Vol. 29 (1). P. 86–92. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10.

10. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis / Coccolini F. et al. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul. Vol. 41 (7). P. 911–919. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.

REFERENCES

1. Tazawa H, Suzuki T, Komo T, Kubota H, Tahara S, Sada H, et al. A Case of Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis Treated Successfully with Nivolumab. *Case Rep Oncol.* 2019 Jul 16;12(2):523-528. DOI: 10.1159/000501717.
2. Mura G, Verdelli B. The features of peritoneal metastases from gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2016;2:365-374. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2016.19>.
3. Sushkov OI., Achkasov SI. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (review). *Coloproctology.* 2016;4(58):69-79.
4. Dong XD. Right sided colon cancer and peritoneal carcinomatosis. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019;4:72–72. DOI: 10.21037/ales.2019.07.10.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021;24:1-21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>.
6. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10;37(23):2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
7. National Comprehensive Cancer

Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology:gastric cancer (version 4.2021). 2021 Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

8. Ji ZH, Peng KW, Yu Y, Li XB, Yonemura Y, Liu Y, Sugarbaker PH, Li Y. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017 Aug;33(5):562-570. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065.

9. Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res.* 2017 Feb;29(1):86-92. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10.

10. Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Montori G, Ansaloni L. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul;41(7):911-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.

Надійшла до редакції
05.11.2021 р.

Прийнята до друку 26.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
chetvericov@yahoo.com



О. І. Бодня

БІОМЕХАНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК ЗАДНЬОГО ВІДДІЛУ СТОПИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.718.72-001.5-07

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-6

О. І. Бодня

БІОМЕХАНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК ЗАДНЬОГО ВІДДІЛУ СТОПИ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Стаття присвячена проблемі реабілітації хворих після травми заднього відділу стопи з метою об'єктивно дослідити динаміку відновлення функції ушкодженої кінцівки залежно від тактики лікування. Були проведені деякі біомеханічні дослідження: гоніометрія, визначення навантаження на кінцівку і відділи стопи, стабілографія і плантографія. Порівнювали показники у двох групах хворих після консервативного (n = 35) і оперативного лікування (n = 19) в різні терміни після травми. Порівняння показало, що кращі функціональні результати відзначені в II групі хворих, у яких відновлена анатомія ушкоджених кісток оперативним шляхом. Відновлення втраченої функції у пацієнтів I групи відбувається повільно і залежить від своєчасного фізіофункціонального лікування.

Ключові слова: п'яткова кістка, таранна кістка, остеосинтез, біомеханічні дослідження, порівняльний аналіз.

UDC 616.718.72-001.5-07

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-6

O. I. Bodnya

BIOMECHANICAL FEATURES OF STUDIES IN PATIENTS WITH FRACTURES OF THE BONES OF THE POSTERIOR PART OF THE FOOT

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Restoration of the static-dynamic function of the foot in severe fractures of the bones of the posterior part of the foot remains the most difficult and not completely solved problem of modern traumatology and orthopedics.

The **aim** of the study is to objectively study the dynamics of restoration of function in patients with injuries to the bones of the posterior part of the foot, depending on the treatment methods used.

Materials and methods. The patients were examined and the research indicators were evaluated at 3 months after the injury and in the long-term period up to 5 years after the completion of treatment. The patients with fractures of the talus and calcaneus with displacement were randomly selected: treated conservatively and operationally. Fractures without displacement were treated conservatively. The operations included open reposition and internal fixation, as well as closed reposition by external devices developed by us. Group I included the patients with conservative treatment (n = 35), group II included the patients with surgical treatment (n = 19).

Results. To objectively assess the results of treatment in patients with fractures of the bones of the posterior part of the foot, some biomechanical studies were carried out: goniometry, determination of the load on the limbs and parts of the foot, stabilography and plantography. Biomechanical research methods allow us to identify various consequences of injury to the posterior part of the foot and monitor the course of recovery processes. The results of these studies indicate that in case of injury of this localization, the biomechanical features of not only the butt joint, but also the entire musculoskeletal system are violated. In comparison, the best functional indicators were noted in group II of patients in whom the anatomy of damaged bones was surgically restored. For a certain time, the load on the posterior parts of the foot and the injured limb decreases. The general center of gravity shifts towards a healthy limb and, consequently, the degree of stability of the victim's standing decreases. Recovery of lost function in group I patients is slow and depends on timely physiofunctional treatment.

Key words: calcaneus, talus, osteosynthesis, biomechanical studies, comparative analysis.

Вступ

Сьогодні одностайної думки з різних питань проблеми лікування переломів кісток заднього відділу стопи (ЗВС)

немає. Деякі чинники дають підставу вважати, що відновлення статико-динамічної функції стопи при тяжких переломах і переломовивихах кісток ЗВС має високу медичну і соціальну значущість [3, 13].

Переломи кісток ЗВС у 65–75 % випадків супроводжуються руйнуванням різного ступеня тяжкості в результаті укорочення, потовщення, розвитку асептичного некрозу таранної кістки та зниження висоти п'яткової кістки. Багатолітня істо-



рія вивчення форми і функції стопи виявила недостатні знання у цій галузі, що потребує критичної оцінки з урахуванням удосконалення сучасних технологій стосовно клінічних і соціальних вимог [8, 12].

Особливість переломів кісток ЗВС полягає в тому, що, не зважаючи на анатомічну реконструкцію після оперативних втручань, страждає не лише функція суглобів, які вони утворюють, а й біомеханіка всієї стопи. Наслідки після переломів кісток ЗВС спостерігаються від 4 до 12 % і, перш за все, пов'язані з неправильним зрощенням відламків, формуванням вальгусної або варусної деформації стопи, імпінджмент-синдрому, що майже завжди зумовлює локалізацію болювого синдрому і порушення функції ходьби й опори. Відновлення функції після переломів кісток даної локалізації залишається найбільш складною і до кінця не розв'язаною проблемою сучасної травматології та ортопедії, а пошук нових шляхів до рішення є надзвичайно актуальним [9, 10, 14].

При виконанні роботи були дотримані всі принципи Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких залучають людей.

Мета дослідження — об'єктивно вивчити динаміку відновлення функції стопи у хворих з ушкодженнями кісток заднього відділу стопи залежно від застосованих методів лікування.

Матеріали та методи дослідження

Досягнення поставленої мети дослідження, пов'язаної із запобіганням несприятливим наслідкам, передбачало вивчення біомеханічних складових, що відображають стан

функції кінцівки по завершенні лікування. Оцінюючи функціональний результат, окрім клініко-рентгенологічних даних, враховували особливості ушкодженої кінцівки, які позначаються на відновленні функції з часом, що минув після травми.

Обстежено 39 хворих і оцінено показники досліджень за 3 міс. після травми та у 43 осіб у віддаленому періоді до 5 років після завершення лікування. Пацієнтів з переломами таранної та п'яtkової кісток обрано довільно: вони лікувалися консервативно (n=58) і оперативно (n=24). Серед хворих, які лікувалися консервативно, у 48 пацієнтів переломи були зі зміщенням уламків, у 10 — без зміщення. Операції включали відкриту репозицію і внутрішню фіксацію (n=16), а також закриту репозицію розробленими нами зовнішніми пристроями (n=8) [1, 2]. У подальшому для порівняльного аналізу відібрані пацієнти, які були близькими між собою за віком, типом і ступенем тяжкості переломів кісток ЗВС. До I групи (консервативне лікування) увійшли 35 осіб (26 переломів п'яtkової і 9 таранної кісток); до II групи (оперативні втручання) — 19 осіб (12 переломів п'яtkової і 7 таранної кісток).

Згідно з договором про співпрацю кафедри травматології та ортопедії Одеського національного медичного університету, в лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» вивчені у даних пацієнтів функціональні порушення стопи і кінцівки в цілому. Для об'єктивної оцінки результатів лікування у постраждалих з переломами кісток ЗВС були проведені деякі біомеханічні дослідження.

Про характер порушення функції суглобів ЗВС судили за даними гоніометрії, яку проводили за В. О. Марксом [5]. Гіпотрофію м'язів гомілки вважали середньою при зменшенні кола до 1 см, вираженою — більше 1 см. За допомогою стандартного кутоміра визначали характер порушення функції суглобів (гомілковостопного, підтаранного) і деформацію ЗВС. У нормі обсяг рухів у гомілковостопному суглобі в сагітальній площині становить S: 30–0–50°. Амплітуда рухів у підтаранному суглобі у фронтальній площині не перевищує F: 5–0–10°. Деформацію ЗВС виявляли шляхом огляду при вільно звисаючому її положенні та під навантаженням — при стоянні й ходьбі. Вісь ЗВС визначали клінічно, проводячи візуально лінію через середину ахілового сухожилка і центр п'яtkового горба, а також за допомогою кутоміра. За А. П. Лябахом [4] зовнішнє (вальгусне) відхилення п'яти під кутом 0–6° вважається нормальним, понад 6° — є патологічним. Внутрішнє відхилення (приведення) більше 0° зумовлює варусну деформацію стопи.

Повноцінність відновлення опороздатності кожної кінцівки встановлювалася за допомогою спеціально обладнаних медичних ваг шляхом вивчення процентного розподілу вагового навантаження на хвору і здорову кінцівку за загальноприйнятою методикою А. П. Ніколаєва [7].

Для вивчення стійкості пацієнта нами був використаний метод стабілографії, запропонований В. С. Гурфінкелем (1952) [6]. Гомілковостопний і підтаранний суглоби мають особливо важливе значення у статиці людини, тому дані про характер і величину коливань, загального центру ваги тіла



після перенесеної травми в ділянці цих суглобів дають можливість зробити висновок про стійкість хворого і характер зміщення центру ваги тіла в сагітальній і фронтальній площинах.

Для виявлення післятравматичної плоскостопості, яку прийнято вважати одним з найбільш тяжких ускладнень у хворих з травмою ЗВС, застосували плантографію, використовуючи метод визначення подометричного індексу за С. Ф. Годуновим (1963) [6].

Скласти уявлення про ступінь порушення опороздатності нижньої кінцівки порівняно з травмованою і здоровою у кожного хворого окремо і в групах у цілому допоміг розрахунок коефіцієнта асиметрії показників [11]. За верхню межу фізіологічної норми взято коефіцієнт асиметрії, який дорівнює 25 %, що відповідає доброму функціональному результату лікування. Якщо коефіцієнт асиметрії показників перевищує фізіологічну норму до 50 % — це розцінюється як неповна компенсація функції кінцівки (відповідає задовільному результату), а понад 50 % — як декомпенсований стан і належить до поганого результату. Дані за всіма виконаними дослідженнями фіксувалися в розроблених анкетах. Статистична обробка проведена відповідно до загальноприйнятих методик варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних гоніометрії показав, що у I групі хворих після припинення іммобілізації гіпсовою пов'язкою (через 3 міс.) спостерігається обмеження рухів, амплітуда яких не перевищує 20°. Через 2 роки і біль-

ше обмеження рухливості спостерігалось у 14,28 % випадків, головним чином, за рахунок порушення тильного згинання в гомілковостопному суглобі; відсутність рухливості в підтаранному суглобі відзначено у 28,57 % пацієнтів; вальгування п'яркової ділянки понад 6° — у 23,81 %. У всіх цих хворих визначалося потовщення гомілковостопного суглоба в окружності, атрофія м'язів гомілки до 1 см була у 16,67 % травмованих, більше 1 см — у 7,14 %. Отримані дані досліджень цілковито свідчать про те, що відновлення функції нервово-м'язового апарату ушкодженої кінцівки залежить не тільки від ступеня тяжкості самої травми, а і від способу лікування.

У II групі хворих до 6 міс. після травми обмеження рухів у гомілковостопному суглобі виявлено у 20,59 % осіб, у підтаранному — у 46,06 %, атрофію м'язів гомілки до 1 см — у 6,62 %. Вальгування п'яркової ділянки було у 11,76 % пацієнтів у межах 3–5°, що відповідало нормі. Через рік і більше у більшості хворих II групи (94,12 %) обсяг рухів у гомілковостопному суглобі був повністю відновлений. Збереження нормальної амплітуди рухів у підтаранному суглобі відзначено у 82,35 %, кістково-фіброзний анкілоз — у 5,88 %. Атрофії м'язів гомілки не спостерігали.

Аналіз отриманих даних дослідження у хворих I групи в терміни від 3 до 6 міс. після травми показав, що вагове навантаження на ушкоджену кінцівку становило (42,12±2,35) % від загальної маси тіла, на здорову — (58,04±2,29) % ($p<0,05$). У терміни від 6 міс. до року після травми не в усіх потерпілих настало клінічне одужання. Серед хворих, які скаржи-

лися на болі в ЗВС, навантаження на ушкоджену кінцівку залишалось зниженим до 30 %. Коефіцієнт асиметрії показників вагового навантаження дорівнював (33,51±3,42) %, тобто зберігалось зниження опороздатності травмованої кінцівки. При вивченні розподілу навантаження на задні та передні відділи стопи вдалося відзначити деякі її зміни залежно від клініки і часу, що минув з дня травми. У переважної більшості хворих I групи в термін до 6 міс. після лікування співвідношення навантаження на п'ятку і передній відділ стопи наближалось до нормального і становило на п'ятки (64,73±2,44) %, а на передні відділи — (36,84±2,39) % (1,77 : 1), що, мабуть, можна пояснити наявністю болю в гомілковостопному і підтаранному суглобах та компенсаторним навантаженням заднього відділу стопи.

Дослідження вагового навантаження у хворих II групи у термін до 6 міс. після травми показало достовірне зниження опорної функції ушкодженої кінцівки. Вагове навантаження на травмовану кінцівку сягало (42,53±1,46) % від загальної маси тіла, а на здорову — (58,18±1,05) % ($p<0,05$), коефіцієнт асиметрії показників вагового навантаження — (41,09±3,22) %. При обстеженні хворих цієї ж групи через 1 рік і більше після травми вагове навантаження на ушкоджену кінцівку збільшилось і становило (45,27±1,69) % від загальної маси тіла, а на здорову — (55,31±1,54) % ($p>0,05$). Коефіцієнт асиметрії не перевищував (20,07±4,15) %, тобто при стоянні та ходьбі нормалізувалась опорна функція кінцівки. Відповідно змінювалась опора на різні відділи стопи. У ранні терміни вона рівномір-



но розподілялася при опорі між п'ятами і передніми відділами стоп, становлячи на п'яти (58,62±1,44) % від маси тіла і (41,37±1,68) % на передній відділ (співвідношення 1,43 : 1), відрізняючись від цифр, прийнятих за фізіологічну норму (2 : 1). До року і більше відзначалася нормалізація величин навантаження на передні та задні відділи стоп, досягаючи практично нормальних співвідношень. На п'яти припадало (64,24±1,92) % загальної маси тіла, а на передній відділ — (36,17±2,83) %, тобто показники наближались до фізіологічної норми.

Необхідність застосування стабілографії виникла у 9 пацієнтів I групи і в II групі — у 17. Для порівняння і контролю взяли групу здорових людей (10 осіб). Аналіз отриманих даних показав, що у хворих II групи, у яких відзначено клінічне одужання, середня амплітуда зміщення центру ваги в сагітальній і фронтальній площинах не перевищувала нормальної, тобто дорівнювала (2,7±0,3) мм. Водночас у хворих I групи з вираженими залишковими явищами в результаті травми середня амплітуда збільшилася на 29 %; у цих потерпілих навантаження на ушкоджену кінцівку становило 30–40 % від загальної маси тіла.

При порівняльній оцінці подометричного індексу зіставлення в динаміці даних про стан поздовжнього склепіння стопи у хворих I групи виявлено, що переважна кількість з них має зменшення подометричного індексу на ушкодженій кінцівці, що, мабуть, є наслідком недостатньої репозиції уламків або її відсутність. Також встановлено, що після зняття гіпсової пов'язки відзначається зменшення подометричного індексу на здоровій

кінцівці порівняно з ушкодженою. Дана особливість пояснюється перевантаженням здорової кінцівки у той період, коли пацієнти ходять за допомогою милиць, не навантажуючи ушкоджену стопу.

У хворих II групи після оперативних втручань було відсутнє збільшення ступеня післятравматичної плоскостопості ушкодженої кінцівки, що можна пояснити адекватною репозицією уламків і суглобових поверхонь, спрямованою на відновлення нормальної анатомії кісток ЗВС, перш за все, п'яркової кістки. Також цьому сприяли пізнє осьове навантаження і раннє призначення носіння устілки-супінатора. Тільки у 5 з 82 хворих встановлено зниження подометричного індексу ушкодженої сторони на тлі наявної у них плоскостопості до отримання травми.

Висновки

1. Виконані біомеханічні дослідження дозволяють стверджувати, що в результаті переломів кісток заднього відділу стопи, де репозицію не проводили або її не досягнуто, порушуються особливості біомеханіки не тільки гомілковостопного і підтаранного суглобів, а й усього опорно-рухового апарату в цілому. Протягом певного часу знижується навантаження на задні відділи стопи й ушкоджену кінцівку. Зміщується загальний центр ваги в бік здорової кінцівки і, отже, знижується ступінь стійкості стояння потерпілого. Відновлення втраченої функції у пацієнтів I групи відбувається повільно і залежить від своєчасного лікування.

2. Біомеханічні методи дослідження дають змогу виявити різні наслідки травми заднього відділу стопи і контролювати хід відновлювальних про-

цесів. Тому вони в комплексі з клінічними та іншими фізіологічними методами дослідження можуть бути використані для об'єктивної оцінки функціонального відновлення ушкодженого заднього відділу стопи і, отже, при проведенні експертизи працездатності потерпілого.

Конфлікт інтересів: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки до друку даної статті.

Ключові слова: п'яркової кістки, таранна кістка, остеосинтез, біомеханічні дослідження, порівняльний аналіз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бодня О. І. Пристрій для стрижневої керованої фіксації переломів шийки таранної кістки : пат. 139150 Україна : МПК А61В 17/58 (2006.01). № u2019 05809 ; заявл. 27.05.2019 ; опубл. 26.12.2019, Бюл. № 24.
2. Бодня О. І. Пристрій для стрижневої керованої фіксації переломів п'яркової кістки : пат. 140187 Україна : МПК А61В 17/58 (2006.01). № u2019 07463 ; заявл. 04.07.2019 ; опубл. 10.02.2020, Бюл. № 3.
3. Каленский В. О., Иванов П. А. Основные причины неудовлетворительных исходов лечения поврежденной стопы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018. № 2 (7). С. 122–128. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-122-128
4. Лябах А. П. Клінічна діагностика деформації стопи. Київ : ЗАТ «Атлант ЮЕМСі», 2003. 110 с.
5. Маркс В. О. Ортопедическая диагностика (руководство-справочник). Минск : Наука и техника, 1978. 507 с.
6. Менделевич И. А. Биомеханические закономерности строения и функции стопы. *Биомеханика. Труды Рижского НИИТО*. Рига, 1975. 417 с.
7. Николаев Л. П. Руководство по биомеханике в применении к ортопедии, травматологии и протезированию. Киев : Медгиз, 1947. 315 с.
8. Особенности лечения асептического некроза таранной кости. Проект клинических рекомендаций / Торгашин А. Н., Мурсалов А. К., Родионова С. С., Загородний Н. В. *Гений ортопедии*. 2021. № 2 (27). С. 153–162. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-153-162



9. Прогностическое значение объективного обследования больных с внутрисуставными переломами пяточной кости / Кулик Н. Г., Ващенко В. В., Хоминец В. В., Остапенко А. А. *Гений ортопедии*. 2020. № 1 (26). С. 6–12. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-6-12

10. Ситник А. А. Лечение переломов шейки таранной кости. *Новости хирургии*. 2019. № 3 (27). С. 337–343. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.3.337

11. Яруллин Х. Х. Клиническая реоэнцефалография: 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1983. 271 с.

12. Buza Jr. J. A., Leucht P. Fractures of the talus: Current concepts and new developments. *Foot & Ankle Surgery*. 2018. № 4 (24). P. 282–290. DOI: 10.1016/j.fas.2017.04.008.

13. Clare M. P., Crawford W. S. Managing complications of calcaneus fractures. *Foot and Ankle Clinics*. 2017. № 1 (22). P. 105–116. DOI: 10.1016/j.fcl.2016.09.007.

14. Whitaker C., Turvey B., Illic E. M. Current Review Musculoskeleton Medical. Current concepts in talar neck fracture management. 2018. № 3 (11). P. 456–474. DOI: 10.1007/s12178-018-9509-9.

REFERENCES

1. Bodnya OI. Device for rod controlled fixation of talus neck fractures. Patent 139150 Ukraine: MPK A61V 17/58(2006.01). № u201905809 ; zaiavl.

27.05.2019 ; opubl. 26.12.2019, Biul. № 24. (In Ukrainian).

2. Bodnya OI. Device for rod controlled fixation of calcaneal fractures. Patent 140187 Україна : MPK A61V 17/58(2006.01). № u201907463 ; zaiavl. 04.07.2019 ; opubl. 10.02.2020, Biul. № 3. (In Ukrainian).

3. Kalenskiy VO, Ivanov PA. The main causes of unsatisfactory outcomes of treatment for foot injuries. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2018;2(7):122-128. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-122-128 (In Russian).

4. Liabakh AP. Clinical diagnosis of foot deformities. Kyiv, ZAT "Atlant JuEmSi". 2003;110. (In Ukrainian).

5. Marks VO. Orthopedic diagnostics (handbook). Minsk, Nauka i tekhnika. 1978;507. [in Belarussian].

6. Mendelevich IA. Biomechanical regularities of the structure and function of the foot. Biomekhanika. *Trudy Rizhskogo NIITO. Riga*. 1975;417. (in Latvian).

7. Nikolaev LP. Guidelines on Biomechanics as applied to Orthopedics, Traumatology and Prosthetics. Kyiv, Medgiz. 1947;315 (In Ukrainian).

8. Torgashin AN, Mursalov AK, Rodionova SS, Zagorodniy NV. Treatment of aseptic osteonecrosis of the talus. A draft of clinical guidelines. *Geniy ortopedii*. 2021;2(27):153-162. (In Russian). DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-153-162.

9. Kulik NG, Vashchenkov VV, Khominets VV, Ostapchenko AA. Prognostic value of objective examination of patients with intra-articular fractures of the calcaneus. *Geniy ortopedii*. 2020;1(26):6-12. (In Russian). DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-6-12.

10. Sitnik AA. Treatment of the Fractures of the neck of the talus. *Novosti khirurgii*. 2019;3(27):337-343. (In Russian). DOI:10.18484/2305-0047.2019.3.337.

11. Yarullin KhKh. Clinical rheoencephalography, 2nd ed., remade and improved. Moscow; Meditsina: 1983. (In Russian).

12. Buza Jr. JA, Leucht P. Fractures of the talus: Current concepts and new developments. *Foot & Ankle Surgery*. 2018;4(24):282-290. DOI:10.1016/j.fas.2017.04.008

13. Clare MP, Crawford WS. Managing complications of calcaneus fractures. *Foot and Ankle Clinics*. 2017;1(22):105-116. DOI:10.1016/j.fcl.2016.09.007

14. Whitaker C, Turvey B, Illic EM. Current concepts in talar neck fracture management. *Current Review Musculoskeleton Medical*. 2018;3(11):456-474. DOI: 10.1007/s12178-018-9509-9

Надійшла до редакції
21.11.2021 р.

Прийнята до друку 26.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
alex0509@ukr.net

УДК 616.24-002-06:616.8]-053.2

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-7

Г. К. Копійка, Т. Ю. Кравченко, Н. Г. Лотиш, В. В. Зарецька

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.24-002-06:616.8]-053.2

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-7

Г. К. Копійка, Т. Ю. Кравченко, Н. Г. Лотиш, В. В. Зарецька
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Однією з частих неврологічних патологій у дитячому віці є дитячий церебральний параліч (ДЦП), що часто має зв'язок із коморбідною патологією, якою є пневмонія, що характеризується тривалим і атипичним перебігом. Мета роботи — визначення особливостей перебігу та мікробного пейзажу при позалікарняній пневмонії у дітей з ДЦП. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб. Аналізу підлягали основні клінічні ознаки, а також досліджувалися збудники. Дослі-

© Г. К. Копійка, Т. Ю. Кравченко, Н. Г. Лотиш, В. В. Зарецька, 2021



дження виявило, що перебіг позалікарняної пневмонії у таких дітей характеризувався значною тяжкістю стану при дебюті захворювання, швидким прогресуванням симптомів інтоксикації. Мікробіологічний пейзаж збудників представлений здебільшого резистентною мікрофлорою, а також грибовою флорою. Це може бути використано при виборі тактики ведення такого пацієнта та визначенні щодо вибору антибактеріальної терапії.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, дитячий церебральний параліч, мікробіологічні збудники.

UDC 616.24-002-06:616.8]-053.2

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-7

G. K. Kopyka, T. Yu. Kravchenko, N. G. Lotysh, V. V. Zaretska

FEATURES OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COURSE IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Cerebral palsy (CP) occupies a significant place in the structure of neurological pathology of childhood, which is connected with comorbid pathology, such as pneumonia, which is characterized by a long and atypical course, and associates with frequent development of complications.

Aims. The aim was to determinate the main features of the course and identify microbiological agents of community-acquired pneumonia (CAP) in children with cerebral palsy.

Methods. The cases of CAP in children with cerebral palsy was retrospectively studied. Children with CAP have been treated in the Children's City Clinical Hospital No. 3 of the Odesa between 2018 to 2020. The main typical clinical signs were analyzed. The microbiological agents were investigated by the microbiological examination of sputum.

Results. Community-acquired pneumonia in children with cerebral palsy has its own specific features. Onset of the disease is characterized by a significant severity of the general condition, rapid progression of intoxication in children with cerebral palsy. Resistant agents and *Candida albicans* were identified in children with cerebral palsy.

Conclusions. The studied features will help pediatricians in CAP assessment in patients with cerebral palsy, and it will be useful in the management of antibiotic therapy in these patients.

Key words: community-acquired pneumonia, cerebral palsy, microbiological agents.

Вступ

У структурі неврологічної патології дитячого віку значне місце посідає дитячий церебральний параліч (ДЦП), який є актуальною проблемою глобального громадського здоров'я, що призводить до інвалідності в ранньому дитинстві [1–4]. Поширеність у всьому світі становить приблизно 2–2,5 випадки на 1000 новонароджених [2]. Ситуація в Україні збігається із загальносвітовими показниками, а поширеність недуги становить 2,56 на 1000. Епідеміологічні дані останнього десятиліття мають тенденцію до зростання внаслідок таких чинників, як удосконалення методів виходжування й зниження смертності недоношених дітей і новонароджених з екстремально низькою масою.

Клінічно ДЦП характеризується непрогресуючими руховими, когнітивними порушеннями та відхиленням у сприйнятті середовища, які виника-

ють найчастіше внаслідок травми незрілого мозку, що значно впливає на прогноз здоров'я у цілому в майбутньому, якість і тривалість життя [5–7]. Найчастіше трапляються спастичні форми захворювання — спастична диплегія, спастичний геміпарез, подвійна геміплегія. Їхня частка становить 80–85 % від усіх випадків ДЦП.

У дітей з ДЦП потерпають соматичне здоров'я, фізичний розвиток і регуляторні механізми. Характерною особливістю органічних уражень мозку в дитячому віці є їхній патогенетичний зв'язок з коморбідною патологією, в тому числі з бронхолегеневими захворюваннями.

Частота захворюваності на позалікарняну пневмонію у дітей з ДЦП сягає 69 %. Діти з тяжким перебігом ДЦП часто гинуть у перші два роки життя, при цьому переважно причиною несприятливого наслідку захворювання є пневмонія [1, 2].

За даними літератури, для дітей з ураженнями ЦНС харак-

терні різноманітні розлади дихання, часті бронхіти та пневмонії. Також розвитку вторинної патології органів дихання сприяє порушення іннервації діафрагми [7, 9]. Схильність до розвитку пневмоній у даної категорії дітей визначається низькою факторів: гіповентиляція внаслідок м'язової слабкості та спастичного сколіозу, послаблення кашльового рефлексу, дисфагія, часті аспірації, вторинні імунодефіцитні стани, тяжка супровідна білково-енергетична недостатність, нетипові збудники та їхня антибіотикорезистентність [3, 4]. Пневмонії у них зазвичай мають тривалий і атиповий перебіг, а також характеризуються частим розвитком ускладнень [5, 6]. Розлади дихання при ДЦП часто залежать від недостатності центральної регуляції дихання та патології опорно-рухового апарату. Це проявляється порушенням ритму та глибини дихання, розладами координації між артикуляцією та диханням.



Гостра дихальна недостатність у пацієнтів з ДЦП, пов'язана з респіраторною інфекцією, є найчастішою причиною незапланованої госпіталізації, інколи з розвитком несприятливого для життя наслідку [6, 8]. За даними D. S. Reddihough et al., пневмонія як причина смерті визначалася в різних діапазонах, а в деяких дослідженнях була причиною 40 % усіх летальних випадків у хворих на ДЦП [9].

Таким чином, ДЦП залишається актуальною проблемою дитячого віку, яка є складною та багатокомпонентною, що потребує мультидисциплінарного підходу до вирішення питань діагностики та терапії коморбідної патології у таких дітей.

Мета роботи — визначення особливостей перебігу та мікробного пейзажу при позаликарняній пневмонії у дітей з неврологічною патологією у вигляді ДЦП для оптимізації вибору антибактеріальної терапії.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з позаликарняною пневмонією. До основної групи ($n=34$) були включені діти з ДЦП, а до контрольної ($n=30$) — без обтяженого неврологічного фону. Усі діти проходили обстеження та лікування на базі дитячої міської клінічної лікарні № 3 Одеської міської ради в період з 2018 по 2020 рр. Діагноз пневмонії встановлювали з урахуванням клініко-анамнестичних і лабораторних даних і рентгенологічного підтвердження. Порівняльному аналізу піддавали основні типові клінічні ознаки, такі як наявність та вираженість інтоксикації, кашель, фізикальні дані.

Основними проявами інтоксикаційного синдрому були зниження апетиту, слабкість, в'ялість, дратівливість, примхливість, у деяких випадках — порушення свідомості. Також у дітей реєструвалися різні види кашлю: сухий та вологий. На початку захворювання виділяли наявність непродуктивного кашлю, який згодом трансформувався у продуктивний. Інколи сухий кашель залишався таким протягом лікування або захворювання починалося з вологого кашлю. До фізикальних даних, що оцінювали, належали наявність ослабленого дихання, сухих та/або вологих хрипів локально над поверхнею легень при аускультатії, вкорочення легеневого звуку при перкусії. Оцінювали також частоту дихання у дитини та порівнювали з віковими нормами для виявлення задишки. Дітям проводили пульсоксиметрію для реєстрації рівня оксигенації крові, на підставі чого визначали ступінь дихальної недостатності.

У стаціонарі під час госпіталізації дітям проводили лабораторні та інструментальні дослідження, до переліку яких належать загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та рентгенологічне обстеження органів грудної клітки дитини. Також на етапі госпіталізації, до початку антибактеріальної терапії, дітям, які були за ступенем тяжкості госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, проводили мікробіологічне дослідження промивних вод бронхіального дерева для встановлення мікробного пейзажу та визначення чутливості виділених збудників до антибактеріальних препаратів, що в подальшому допомагало за потреби регулювати терапію.

Використовували статистичні методи обробки. Для по-

казників, що мають нормальний розподіл, застосовували такі методи описової статистики: оцінка середнього арифметичного (M), помилка середнього значення (m) і середньоквадратичне відхилення (σ). Достовірними вважали відмінності порівнюваних показників при ймовірності їхньої відсутності менше ніж 0,05 ($p<0,05$). За діагностичний інтервал приймали 95 % ДІ, тобто у цих межах знаходиться істинне популяційне значення показників.

Результати дослідження та їх обговорення

При надходженні до стаціонару з приводу пневмонії 34 ((91,9 \pm 4,5) %) дитини з ДЦП мали тяжкий стан. У групі порівняння — лише у 11 ((36,6 \pm 8,8) %) пацієнтів (ВШ=19,57; 95 % ДІ 4,85–78,95) був зареєстрований тяжкий стан при госпіталізації.

Переважаючою формою у дітей з ДЦП була спастична диплегія, яка становила 58 % (20 дітей). Інші форми ДЦП, що реєструвались у дітей: дискінетична форма зустрічалася у 29 % (10 дітей), змішана — у 13 % (4 дитини).

Також привертає увагу той факт, що діти з ДЦП надходили до стаціонару здебільшого у ранні терміни захворювання — 27 ((75,7 \pm 7,0) %) дітей надійшли на 1-шу–3-тю добу від початку хвороби. Натомість діти контрольної групи надходили до стаціонару зазвичай пізніше 3-ї доби, у середньому на (4,58 \pm 1,62) доби.

Рекурентні пневмонії звичайно частіше реєструвались у групі дітей з ДЦП, ніж у групі порівняння. Так, у дітей з ДЦП другий епізод пневмонії був зареєстрований у 18 ((52,90 \pm 8,56) %) хворих, а третій — у 10 (29,4 %) . З першим епізодом пневмонії до стаціонару з



основної групи потрапило лише 6 ((17,70±6,54) %) дітей. Натомість у дітей контрольної групи рекурентні пневмонії у вигляді другого епізоду були зареєстровані лише у 4 ((13,30±6,21) %) пацієнтів ($p<0,05$), до того ж інтервал між ними був більше ніж три роки. З первинним епізодом пневмонії до лікарні було госпіталізовано більшість пацієнтів з групи порівняння — 26 ((86,7±86,7) %) дітей ($p<0,05$).

При зборі анамнезу визначали вакцинальний статус пацієнтів. В основній групі більшість дітей не були вакцинованими або частково вакцинованими — 26 ((76,40±7,27) %). Вакцинованих серед дітей з ДЦП було всього 8 ((23,60±7,27) %) дітей ($p<0,05$), що здебільшого було зумовлено тяжким неврологічним станом та наявністю медичних протипоказань. Натомість у групі контролю вакцинованих було 22 ((73,30±8,07) %) дитини, а частково вакцинованих або взагалі без вакцинації — 8 ((26,70±8,07) %) дітей ($p<0,05$). Серед частково вакцинованих у групі контролю переважали діти з рекурентними респіраторними захворюваннями, які не встигали зробити щеплення за віком унаслідок частих епізодів гострих респіраторних захворювань, а також випадки, коли, отримавши в пологовому будинку щеплення проти туберкульозу, батьки в подальшому відмовлялися від вакцинації (причини не уточнювалися). Звертав на себе увагу також той факт, що, незважаючи на наявність рекурентних захворювань, не зареєстровано жодного випадку щеплення від пневмокока, яке не входить до національного календаря щеплень, але є рекомендованим для певних категорій дітей.

Ознаки інтоксикації зафіксовано у 25 ((67,6±7,7) %) хворих на ДЦП та у 12 ((40,00±8,94) %) дітей групи порівняння. У дітей з ДЦП пневмонія частіше перебігала з більш вираженою дихальною недостат-

ністю, що підтверджувалося низькими показниками пульсоксиметрії під час надходження до стаціонару.

Кашель, як один з основних маркерів пневмонії, зафіксовано лише у 19 ((51,4±8,2) %) дітей з ДЦП, що зумовлено здебільшого неефективністю рефлекторного кашлю, схильністю до утрудненої евакуації мокротиння, а також низкою патофізіологічних факторів, пов'язаних з основним неврологічним станом.

У групі порівняння кашель відмічено у 28 ((93,3±4,5) %) дітей (ВШ=13,26; 95 % ДІ 2,75–63,92). Класичні локальні фізикальні ознаки пневмонії, такі як скорочення перкуторного звуку, зміна характеру дихання, крепітація, не завжди типово відмічаються у дітей з ДЦП. Так, асиметрія хрипів зареєстрована лише у 5 ((13,5±5,6) %) дітей з ДЦП, натомість у 20 ((66,6±8,6) %) дітей без ДЦП (ВШ=12,8; 95 % ДІ 3,8–42,9). Також у дітей основної групи значно частіше була констатована задишка на момент надходження до стаціонару — (91,2±4,6) %, ніж у дітей контрольної групи — (83,33±6,80) % за відсутності бронхообструктивного синдрому. Окрім того, тяжкість перебігу позалікарняної пневмонії у дітей з ДЦП посилювалася за рахунок наявності проявів гастроєзофагеального рефлюксу з мікроаспірацією.

Згідно з даними посівів, мікробний пейзаж в основній групі був представлений *Pseudomonas aeruginosa* — (34,67±5,50) %, *Staphylococcus aureus* — (26,67±5,10) %, *Streptococcus pneumoniae* — (13,33±3,93) %, *Klebsiella pneumoniae* — (12,00±3,75) %, *Candida albicans* — (17,33±4,37) %. Значну кількість висівання сільногнійної палички можна пояснити специфікою перебігу пневмоній у дітей з ДЦП, а саме: усі зареєстровані випадки були виявлені у дітей, які перебували на лікуванні саме у відділенні інтенсивної терапії з приводу рекурентних випадків

пневмоній та отримували респіраторну підтримку, повторні курси антибактеріальних препаратів з групи резерву. Також слід зауважити, що супровідну грибкову флору визначали саме при рекурентних пневмоніях, тобто у дітей, які неодноразово отримували тривалі курси антибактеріальних препаратів з групи резерву.

У контрольній групі виявлялися: *Streptococcus pneumoniae* — (32,40±3,25) %, *Staphylococcus aureus* — (22,00±4,23) %, *Streptococcus pyogenes* — (20,60±3,45) %, *Staphylococcus epidermidis* — (13,20±4,32) %, *Candida albicans* — (1,50±3,75) % випадків.

Висновки

Перебіг позалікарняної пневмонії у дітей на фоні ДЦП має певні особливості. Слід відзначити, що дебют захворювання характеризується значною тяжкістю стану, швидким прогресуванням симптомів інтоксикації та мізерними локальними фізикальними даними. Кашель зазвичай не є провідною ознакою через неефективність рефлекторних механізмів і порушення механіки дихання.

Мікробіологічний пейзаж збудників пневмонії представлений здебільшого мультирезистентною мікрофлорою у вигляді *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. У дітей, які раніше неодноразово отримували курси антибіотиків, відмічена супровідна грибкова флора *Candida albicans*.

Визначені особливості доцільно враховувати лікарям-педіатрам уже при первинній оцінці статусу пацієнта з підозрою на пневмонію на фоні ДЦП, що допоможе у виборі тактики ведення та визначенні питань щодо емпіричної антибактеріальної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, дитячий церебральний параліч, мікробіологічні збудники.



ЛІТЕРАТУРА

1. Абдрахманова С. Т., Скучалина Л. Н., Айшаурова Р. С. Особенности респираторной патологии у детей с поражением центральной нервной системы. *Валеология*. 2014. № 4. С. 12–14.

2. Особенности внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом / Айшаурова Р. С., Скучалина Л. Н., Абдрахманова С. Т., Мещеряков В. В. *Pediatrics*. 2018. № 5 (149). С. 14–18

3. Community-Acquired Pneumonia Hospitalization among Children with Neurologic Disorders / Millman A. J. et al. *J. Pediatr*. 2016. Vol. 173. P. 188–95.

4. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness / Hull J. et al. *Thorax*. 2012. Vol. 67, № 1.

5. Farrero E., Egea C. J. Pulmonary complications of neuromuscular disease: clinical guidelines of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery. *Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuskular disease*. 2013. № 49 (7). P. 306–13.

6. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness / Hull J. et al. *Thorax*. 2012. Vol. 67. P. 1–40.

7. Thomson J. Diagnostic Testing and Hospital Outcomes of Children with

Neurologic Impairment and Bacterial Pneumonia. *J. Pediatr*. 2016. Vol. 178. P. 156–63.

8. Toder D. S. Respiratory problems in the adolescent with developmental delay. *Adolesc. Med*. 2000. Vol. 11. P. 617–31.

9. Reddihough D. S. Cerebral palsy in Victoria, Australia: mortality and causes of death. *J. Paediatr. Child Health*. 2001. Vol 37. P. 183–86.

REFERENCES

1. Abdrakhmanova ST, Skuchalina LN, Ajshurova RS. Features of respiratory pathology in children with central nervous system lesions. *Valeologiya*. 2014;4:12–14. (In Russian).

2. Aishurova RR, Skuchalina LN, Abdrakhmanova ST, Mescheriakov VV. Features of community-acquired pneumonia in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2018;5(149):14–18. (In Russian).

3. Millman AJ, Finelli L, Bramley AM, Peacock G, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Hospitalization among Children with Neurologic Disorders. *J. Pediatr*. 2016;173:188–95.

4. Hull J., Aniapravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J., Gibson N., Gordon J., Hughes I., McCulloch R. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67:1.

5. Farrero E, Egea CJ. Pulmonary complications of neuromuscular disease: clinical guidelines of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery. *Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuskular disease*. 2013;49(7):306–313.

6. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J. et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67:1–40.

7. Thomson J. Diagnostic Testing and Hospital Outcomes of Children with Neurologic Impairment and Bacterial Pneumonia. *J. Pediatr*. 2016;178:156–163.

8. Toder DS. Respiratory problems in the adolescent with developmental delay. *Adolesc. Med*. 2000;11: 617–631.

9. Reddihough DS. Cerebral palsy in Victoria, Australia: mortality and causes of death. *J. Paediatr. Child Health*. 2001;37:183–186.

Надійшла до редакції
15.11.2021 р.

Прийнята до друку 26.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування anp_29@ukr.net

УДК 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-8

О. В. Ковтун¹, Л. В. Венгер¹, Н. І. Храменко²

ХАРАКТЕР ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІКИ ОКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПЕРЕДНІЙ ІДІОПАТИЧНИЙ УВЕЇТ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА З ПЕРЕХОДОМ ЙОГО В АТРОФІЮ

¹ Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна,

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна

УДК 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-8

О. В. Ковтун¹, Л. В. Венгер¹, Н. І. Храменко²

ХАРАКТЕР ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІКИ ОКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПЕРЕДНІЙ ІДІОПАТИЧНИЙ УВЕЇТ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА З ПЕРЕХОДОМ ЙОГО В АТРОФІЮ

¹ Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна,

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна

Комплексне лікування згідно зі стандартним протоколом одержали 18 пацієнтів з хронічним переднім ідіопатичним увеїтом, ускладненим невритом зорового нерва з переходом в атрофію. До і після лікування двічі проведено стандартне офтальмологічне обстеження і визначення

© О. В. Ковтун, Л. В. Венгер, Н. І. Храменко, 2021



об'ємного пульсового кровонаповнення, судинного тонусу очей, швидкості об'ємного кровотоку.

Статистичний аналіз виконували в Statistica 12.0, використовували критерії Стьюдента і Вілкоксона. Після лікування зорові функції на хворому оці поліпшуються, не змінюючись до року. До лікування показники гемодинаміки збільшені ($p < 0,000$) на хворих очах відносно здорових. Через 6 і 12 міс. після лікування достовірно знижені об'єм пульсового і швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення, тонус великих і дрібних судин щодо вихідних даних.

Ключові слова: передній ідіопатичний увеїт, неврит, атрофія зорового нерва, лікування, гемодинаміка очей.

УДК 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-8

O. V. Kovtun¹, L. V. Venger¹, N. I. Khramenko²

THE NATURE OF CHANGES IN THE HEMODYNAMICS OF THE EYES OF PATIENTS WITH CHRONIC ANTERIOR IDIOPATHIC UVEITIS COMPLICATED BY OPTIC NEURITIS WITH TRANSITION TO ATROPHY

¹ Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

² SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

Aim. To determine the nature and direction of changes in the hemodynamics of the eyes of patients with chronic anterior idiopathic uveitis complicated by optic neuritis with transition to atrophy.

Materials and methods. The study involved 18 people with chronic anterior idiopathic uveitis complicated by optic neuritis with transition to atrophy. Ophthalmological (ophthalmoscopy, biomicroscopy, intraocular pressure, perimetry, visual acuity with maximum correction) and electrophysiological (volumetric pulse blood filling, vascular tone of the eye, volumetric blood flow rate) studies were performed before and after treatment for a year. The treatment was carried out according to the protocol: at the first visit — non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, immunosuppressant, corticosteroids and immunomodulatory; with subsequent metabolic and vitamin therapy, physiotherapy. Statistical analysis was performed using Statistic 12.0 software. The t-test of Student and Wilcoxon was used.

Research results. As a result of treatment, the visual functions of patients improved: the number of people with higher visual acuity is increasing. In the period up to 6 months after treatment, the number of patients with low visual acuity (0.12–0.5) decreased from 94.4 to 50%; in 11 of 13 visual acuity increased to 0.3–0.5 (66.7% of all subjects). A year after the treatment, the visual acuity in the diseased eyes remained the same. The study of eye hemodynamics showed a significant ($p < 0,000$) increase in all parameters in the diseased eye relative to the healthy one before treatment: volumetric pulse blood filling — by 64.8; the tone of large eye vessels — by 10.1, small — by 17.5; the rate of volumetric pulse blood filling — by 37.8%. Comparative analysis of the hemodynamic data of sick eyes at different periods after treatment revealed a significant decrease in volumetric pulse blood filling to 66.4 and 52.4%, the rate of volumetric pulse blood filling to 60.2 and 44.4%. A decrease in the tone of large vessels by 3.1 and 6.4%, and small — up to 94.6 and 92.7% at the time of up to six months and up to a year relative to the initial data ($p < 0,000$ in all cases).

Conclusions

1. As a result of treatment, the visual functions in the diseased eye improve without deteriorating until a year after treatment.

2. Before treatment, hemodynamic indices are increased ($p < 0,000$) in the diseased eye relative to the healthy one.

3. Six and 12 months after treatment, the volumetric pulse blood filling, the rate of volumetric pulse blood filling, the tone of large and small vessels were significantly reduced relative to the initial data.

Key words: chronic anterior idiopathic uveitis, optic neuritis, optic atrophy, treatment, eye hemodynamics.

Запалення увеального тракту (включаючи райдужу оболонку, циліарне тіло і власне судинну оболонку), або увеїт, — тяжке вельми поширене захворювання органа зору, яке є однією з провідних причин втрати зорових функцій, що досягає 35 % у структурі сліпоти й інвалідності по зору [3]. Увеїт може уражати людей різного віку, проте частіше молодих працездатних осіб. У США на частку верифікованих випадків сліпоти припадає близько

10 % унаслідок увеїту (до 30 000 нових випадків щороку) [7].

Передній увеїт є одним з найбільш поширених типів очного запалення. Це захворювання зумовлене різними етіологічними факторами, включаючи інфекційні та неінфекційні, у тому числі аутоімунні запальні захворювання [5, 14]. Передній увеїт об'єктивно визначається за наявності клітин або клітинних скупчень у передній камері ока. Перебіг захворювання може характери-

зуватись як гострий або підгострий, проте часто супроводжується тяжким і хронічним перебігом [13].

Сліпота й інвалідність по зору при увеїтах часто є наслідком ускладнень, що виникають при хронічному перебігу захворювання і, в першу чергу, ураження зорового нерва.

Неврит (або запалення) зорового нерва є частою причиною гострого ушкодження зорового нерва. Причини неврити різні, часто патологічний



процес пов'язаний з розсіяним склерозом. Залежно від етіології виникнення, тривалості та тяжкості перебігу, термінів втрати зору, результатів попереднього лікування, прогноз і успішність лікування невриту зорового нерва різні [4, 12].

У зв'язку з цим своєчасне виявлення невриту, всіх його ознак і симптомів, ретельне обстеження та лабораторні діагностичні дослідження дадуть змогу визначити цілеспрямований ефективний підхід до лікування з використанням оптимального методу в кожному конкретному випадку [6].

Мета роботи — визначити характер і спрямованість змін гемодинаміки ока хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва з переходом його в атрофію.

Матеріали та методи дослідження

Проведені дослідження — відкриті, неінтервенційні, є фрагментом планової науководослідної тематики. Робота виконана відповідно до Гельсінської Декларації про моральне врегулювання медичних досліджень, згідно з Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України.

У дослідженні взяли участь 18 осіб при їхній інформаційній згоді, відібрані зі 150 хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва, яким було проведено, у тому числі, електрофізіологічне дослідження в динаміці — до і після лікування протягом року. У динаміці спостереження через 3 міс. у цих пацієнтів було діагностовано атрофію зорового нерва як наслідок невриту.

Усі пацієнти знаходилися на обстеженні та лікуванні у від-

ділі запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» і в офтальмологічному медичному центрі ОНМедУ.

До дослідження не включено осіб, у яких в анамнезі були такі захворювання: цукровий діабет, гострі інфекційні, вірусні, серцево-судинні захворювання, порушення кровообігу в магістральних судинах ока, а також раніше проведені очні операції та вагітність.

Діагноз «передній увеїт» установлено згідно з критеріями Міжнародної класифікації 10-го перегляду (2019 р.) на базі рекомендацій робочої групи стандартизації номенклатури увеїту, ґрунтуючись на даних анатомічної локалізації первинного вогнища запалення, патморфології, типу перебігу увеїту, активності запалення [8].

Хворим проведено стандартне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопія, біомікроскопія, вимірювання внутрішньоочного тиску, периметрія, визначення гостроти зору з максимальною корекцією.

Крім того, пацієнтам проведені електрофізіологічні дослідження на базі лабораторії дослідження зорових функцій ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Дослідження регіонарної гемодинаміки ока проводили реографічним методом на комп'ютеризованому приладі «Реоком», включаючи вимірювання об'ємного пульсового кровонаповнення ока (OPBF, вираженого як RQ, % — реографічний коефіцієнт), судинного тонууса ока (вираженого як альфа / T — відсотковий показник) і швидкості об'ємного кровотоку (V, Ом/с) — вимірювання імпедансу ока в одиницю часу).

Лікування пацієнтів проводили згідно з методологічним протоколом етичної комісії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», затвердженим Національною академією медичних наук України. При першому звертанні — антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, імуносупресори, кортикостероїди, імуномодулятори. При наступних звертаннях — нейротрофічна, метаболічна, вітамінна терапія, фізіотерапія (фосфен-електростимуляція зорового нерва, ендоназальний електрофорез, ультразвукова терапія), спрямована на зменшення ушкодження нейронів, профілактику і зменшення ступеня ушкодження тканини зорового нерва [2, 10].

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Для зв'язаних вибірок використовували параметричний t-критерій Стьюдента з рівнем значущості $p \leq 0,05$. Дані представлені як середні арифметичні значення (M) і стандартне відхилення (SD). Для аналізу зв'язку між досліджуваними параметрами використовували непараметричний критерій Вілкоксона [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів повторних офтальмологічних оглядів і даних електрофізіологічних досліджень, проведених у спостережуваних нами пацієнтів після комплексного лікування, показав таке.

У всіх пацієнтів запальний процес і пов'язані з цим зміни мали монолатеральний характер.

Втрата зору при невриті зорового нерва, що суб'єктивно відчувалася хворими, могла



супроводжуватися головним болем. Одночасно зі зниженням зору розвивалися набряк та ішемія зорового нерва, межі якого ставали нечіткими, вени розширеними, повнокровними, напруженими, артерії трохи розширеними. Відзначено звуження поля зору, при ураженні папіломакулярного пучка — центральні скотоми. У полі зору могли бути відмічені клиноподібні випадання в районі сліпої плями, аркоподібні та квадрантні, назальні й біназальні. У стінках кровоносних судин і поруч з ними відзначена запальна інфільтрація, що підтверджує наявність запального процесу. Пізніше у відповідних зонах виявляються світлі вогнища вторинної дегенерації, хоріоїдея стоншується в зоні раніше існуючого набряку, що візуалізується як ділянки гіперпігментації на очному дні.

Атрофія зорового нерва є не самостійним захворюванням, а наслідком неврити зорового нерва як ускладнення переднього хронічного увеїту. Атрофія зорового нерва внаслідок неврити як причина порушення периферичного зору є одностороннім процесом, у більшості пацієнтів супроводжується появою центральної скотоми, частіше відносної.

У всіх пацієнтів у початковій стадії при переході неврити в атрофію зорового нерва контури диска були нечіткими, спостерігалось зменшення набряку зорового нерва. Згодом контури диска стають чіткішими, диск блідішим. Це може бути пов'язано зі зменшенням кількості судин, розростанням сполучної та гліальної тканини, просвічуванням градчастої пластинки склери, диск набуває сіруватого, у деяких випадках блакитного відтінку, артерії у всіх хворих звужені. При офтальмоскопії у 7 пацієнтів

відзначено скронево збліднення зорового нерва, що характерно для ураження папіломакулярного пучка (частіше при аксіальних невритах). У зоні макули у цих пацієнтів відзначені світлі вогнища вторинної дегенерації, у трьох з них диск зорового нерва блідий, з сіруватим відтінком, з великою зоною перипапілярної атрофії (в основному за ходом верхньої назальної, а також нижньої скроневої аркади), вени напружені, артерії звужені, в макулярній зоні — посилення рефлексу.

Крім зниження гостроти і поля зору, у 5 пацієнтів були суб'єктивні скарги на зміну відчуття кольору, сприйняття зеленого і червоного кольорів. Цим пацієнтам була виконана комп'ютерна томографія головного мозку, результати якої дали змогу виключити об'ємні утворення в ділянці хіазми й аневризму судин вілізієвого кола (передньої сполучної артерії). У зв'язку з цим імовірним механізмом ураження на цьому рівні можна вважати наявність набряку зорового нерва внаслідок запалення, а також мікротромболітичні зміни з порушенням трофіки зорового аналізатора, про що було повідомлено в роботі [11].

Гострота зору на здоровому оці у пацієнтів при першому і повторних визначеннях 0,6–1,0 і практично не змінилася при всіх оглядах.

Що стосується динаміки гостроти зору на хворому оці, то в цьому випадку слід зазначити, що зорові функції у пацієнтів цієї групи поліпшуються в результаті лікування, а відповідні значення гостроти зору значуще корелюють між собою при першому і другому, першому і третьому, другому і третьому оглядах. Цей зв'язок характеризується як прямий і

за критерієм Вілкоксона має такі значення: $N=11$, коефіцієнт $Z=2,94$, $p\text{-value}=0,0034$; $N=18$, коефіцієнт $Z=3,72$, $p\text{-value}=0,0002$; $N=18$, коефіцієнт $Z=3,72$, $p\text{-value}=0,0002$.

Аналіз динаміки гостроти зору, що зустрічається, а саме низького, середнього і високого ступенів, в обстежуваних осіб у результаті лікування показав поліпшення зорових функцій (рис. 1). Так, до лікування тільки в одного пацієнта була гострота зору 0,3–0,5, у решти 17 осіб — 0,12–0,25, що становить 94,4 % від загальної кількості пацієнтів. Після лікування до 6 міс. від початку терапії гострота зору 0,3–0,5 була у 12 (66,7 %) пацієнтів, тобто покращилася в 11 випадках із 13. Тим же часом кількість пацієнтів з низькою гостротою зору (0,12–0,25) зменшилася більш ніж удвічі — з 17 (94,4 %) до 6 (50 %) осіб. При третьому дослідженні результати принципово не змінилися відносно другого визначення гостроти зору: в 11 осіб зорові функції залишилися колишніми (0,3–0,5), у 6, як і при другому дослідженні, — 0,12–0,25 і тільки в одного хворого гострота зору погіршилася, зменшившись з 0,3–0,5 до 0,12–0,25.

Таким чином, можна стверджувати, що в результаті лікування зорові функції пацієнтів покращуються і залишаються стабільними до 12 міс. після закінчення лікування.

Дослідження, проведені нами раніше, виявили значне підвищення кровонаповнення ока у пацієнтів з невритом на тлі переднього увеїту щодо таких показників у осіб з неускладненим увеїтом. Так, показник об'ємного пульсового кровонаповнення змінився: на 63,4 % ($(5,381 \pm 0,505) \%$) був вищим при увеїті, ускладненим невритом [9].



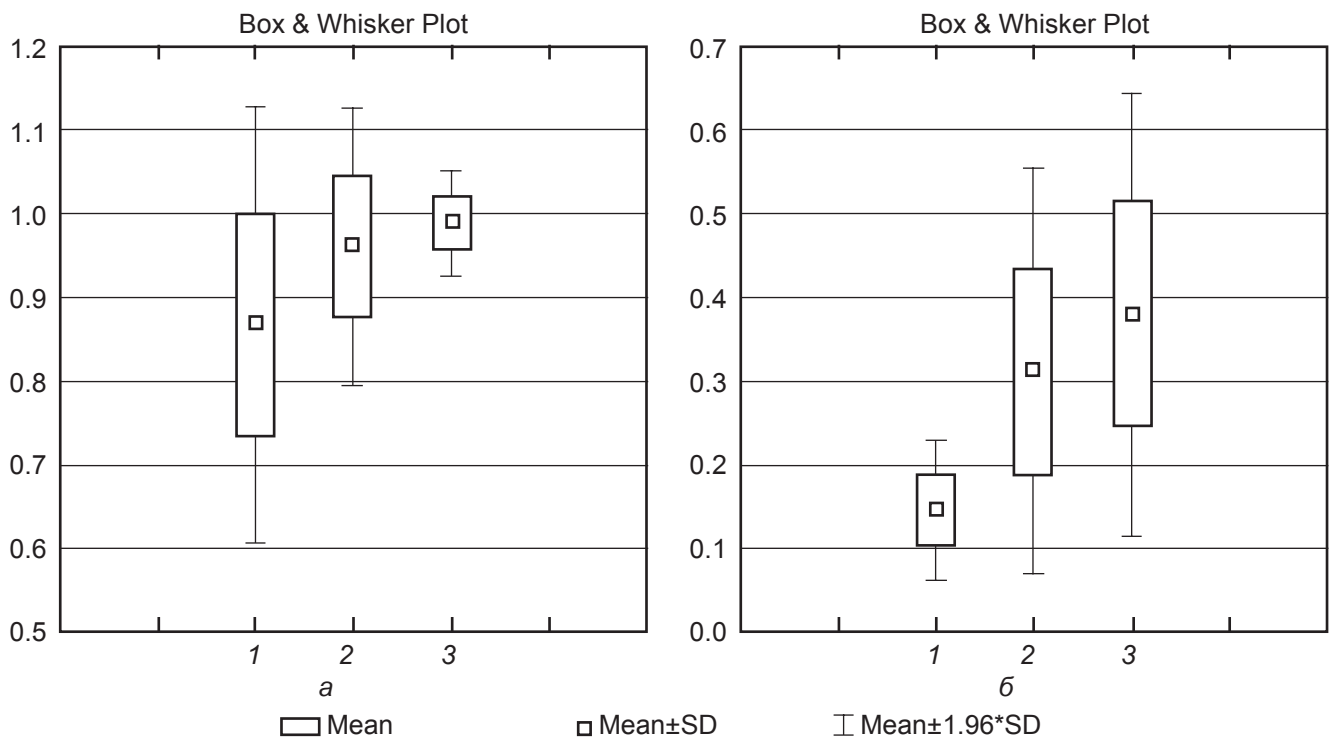


Рис. 1. Динаміка гостроти зору на здоровому (а) і хворому (б) очах після лікування хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва з переходом в атрофію (n=18): 1 — гострота зору до лікування; 2 — гострота зору до 6 міс. після лікування; 3 — гострота зору до 12 міс. після лікування

Спостереження за динамікою даного показника в різні терміни після лікування показує значуще ($p < 0,000$) його збільшення (на 64,8 %) на хворому оці щодо таких показників на здоровому під час надходження пацієнта на лікування. У терміні до 6 міс. після лікування ці показники знижуються до 110,1 %, а до року ці значення навіть нижчі, ніж на здорових очах, і становлять 87,1 % (табл. 1).

Порівняльний аналіз значень об'ємного пульсового кровонаповнення показав, що на здорових очах цей показник практично не змінюється протягом періоду спостереження за цією групою пацієнтів, коливаючись у межах $(3,267 \pm 0,188) - (3,239 \pm 0,172)$ %. На очах, залучених у патологічний процес, об'ємне пульсове кровонаповнення знижене до 66,4 і 52,4 % відповідно у зазначені терміни (відмінності між досліджуваними групами були

достовірними в усіх випадках, $p < 0,000$).

Що стосується показників, які характеризують тонічні властивості судин, то слід зазначити, що в усіх випадках наявне їхнє значуще ($p < 0,000$) підвищення на хворих очах щодо відповідних показників на здорових. Для великих судин ці

зміни відзначені в межах 7,4–10,1 % (табл. 2). Порівняння динаміки цього параметра в різні терміни після лікування показало значне достовірне зниження тону великих судин після лікування до 6 міс. і до року відповідно на 3,1 і 6,4 % щодо вихідних даних ($p < 0,000$ в обох випадках).

Таблиця 1

Зміна показників об'ємного пульсового кровонаповнення після лікування хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва з переходом в атрофію, %, n=18

Термін проведення дослідження	Статистичні показники			
	M±SD	t-критерій Стьюдента	p	%
До лікування				
Здорове око	3,267±0,188	—	—	—
Хворе око	5,383±0,305	21,013	0,000	164,8
До 6 міс. після лікування				
Здорове око	3,244±0,165	—	—	—
Хворе око	3,572±0,492	3,007	0,008	110,1
До 12 міс. після лікування				
Здорове око	3,239±0,172	—	—	—
Хворе око	2,822±0,196	6,193	0,000	87,1

Таблиця 2

**Зміна тонічних властивостей великих судин
здорового і хворого ока після лікування
хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт,
ускладнений невритом зорового нерва
з переходом в атрофію, %, n=18**

Термін проведення дослідження	Статистичні показники			
	M±SD	t-критерій Стьюдента	p	%
До лікування				
Здорове око	23,222±2,102	—	—	—
Хворе око	25,444±1,423	10,735	0,000	110,1
До 6 міс. після лікування				
Здорове око	22,944±2,014	—	—	—
Хворе око	24,667±1,372	8,166	0,000	107,5
До 12 міс. після лікування				
Здорове око	22,167±1,544	—	—	—
Хворе око	23,811±1,482	9,544	0,000	107,4

Зміни тонічних властивостей дрібних судин мають аналогічну спрямованість (табл. 3). Тонус судин хворого ока вищий за показник на здоровому оці на всіх термінах спостереження — 17,5 % до лікування, 11,2 і 10,1 % при дослідженні до 6 і 12 міс. після комплексної терапії (p<0,000 у всіх випадках). При порівнянні стану тонусу дрібних судин у динаміці нами також відзначене достовірне (p<0,000) зниження цього показника після лікуван-

ня до 94,6 і 92,7 % на момент визначення до 6 міс. і до року відповідно.

Дослідження, проведені нами раніше, показали збільшення кровонаповнення у пацієнтів з переднім увеїтом як на хворому, так і на здоровому очах, значно більш виражене при ускладненні увеїту невритом зорового нерва і, безумовно, на стороні патологічного процесу. Ці зміни були виявлені як для об'ємного пульсового кровонаповнення, так і для

швидкості об'ємного пульсового кровонаповнення [9].

Визначення, виконані нами в динаміці спостереження за пацієнтами з переднім увеїтом, ускладненим невритом зорового нерва, показали, що швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення на хворому оці до лікування була значуще вищою (p<0,000), становлячи 137,8 % щодо показника на здоровому оці (рис. 2). У період до 6 міс. після лікування при виході невриту в атрофію зорового нерва швидкість кровонаповнення знижується до 85,6 % щодо здорового ока, продовжуючи знижуватися до 67,8 % до року після проведеного комплексного терапевтичного лікування (p<0,000 в обох випадках). Порівняльний аналіз показав, що протягом періоду спостереження за цією групою пацієнтів швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення знижується як на хворому, так і здоровому очах. Так, на здорових очах цей показник становив 96,9 і 90,2 % у період дослідження до 6 і 12 міс. після лікування щодо вихідного значення до лікування і був зниженим на хворих очах до 60,2 і 44,4 % відповідно у зазначені терміни (відмінності між досліджуваними групами достовірні в усіх випадках, p<0,000).

Загалом на підставі аналізу комплексу клінічних і лабораторних даних, у тому числі анамнезу, динаміки розвитку захворювання, комп'ютерної томографії та регіонарної гемодинаміки у хворих на хронічний передній увеїт можна зробити висновок, що в разі несвоєчасного, недостатнього або неадекватного лікування може розвинути неврит зорового нерва з наступною атрофією і зниженням гостроти зору. У зв'язку з цим прин-

Таблиця 3

**Зміна тонічних властивостей дрібних судин
здорового і хворого ока (%) після лікування
хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт,
ускладнений невритом зорового нерва
з переходом в атрофію (n=18)**

Термін проведення дослідження	Статистичні показники			
	M±SD	t-критерій Стьюдента	p	%
До лікування				
Здорове око	15,222±0,548	—	—	—
Хворе око	17,889±0,900	13,466	0,000	117,5
До 6 міс. після лікування				
Здорове око	15,222±0,548	—	—	—
Хворе око	16,922±0,644	10,830	0,000	111,2
До 12 міс. після лікування				
Здорове око	15,056±0,416	—	—	—
Хворе око	16,578±0,773	12,915	0,000	110,1



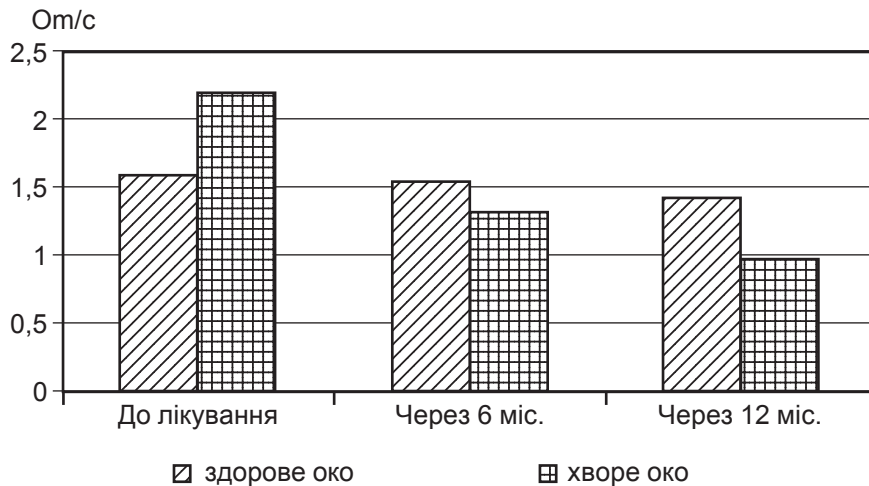


Рис. 2. Зміна швидкості об'ємного кровонаповнення здорового і хворого очей після лікування хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва з переходом в атрофію, Om/c, n=18

ципово важливо проведення своєчасної метаболічної терапії, що дозволяє стабілізувати атрофічні зміни зорового нерва і поліпшити зорові функції.

Висновки

1. В результаті лікування зорові функції у хворих на хронічний передній ідіопатичний увеїт, ускладнений невритом зорового нерва з переходом його в атрофію, на оці, залученому до патологічного процесу, поліпшуються, про що свідчить збільшення кількості осіб з вищою гостротою зору. У період до 6 міс. після лікування кількість пацієнтів з низькою гостротою зору (0,12–0,25) зменшилася більш ніж удвічі — з 94,4 до 50 %; у 11 з 13 пацієнтів гострота зору збільшилася до 0,3–0,5, що становило 66,7 % усіх обстежуваних. У терміні до року після лікування практично в усіх пацієнтів показники гостроти зору на хворому оці залишилися без змін.

2. Результати дослідження гемодинаміки очного яблука пацієнтів з невритом зорового нерва на тлі переднього увеїту показали значуще ($p < 0,000$) збільшення всіх досліджува-

них параметрів на хворому оці щодо таких даних на здоровому під час надходження на лікування: об'ємне пульсове кровонаповнення — на 64,8 %; тонус очних судин великої ділянки — на 10,1 %, дрібних судин — на 17,5 %; швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення — на 37,8 %.

3. Порівняльний аналіз динаміки показників, що характеризують кровонаповнення очей, залучених у патологічний процес, на різних термінах після лікування виявив факт значного зниження об'ємного пульсового кровонаповнення до 60,2 і 44,4 %, а також незначне, але достовірне зниження тону великих судин на 3,1 і 6,4 %, а дрібних судин — до 94,6 і 92,7 % на момент визначення до 6 міс. і до року щодо вихідних даних відповідно ($p < 0,000$ у всіх випадках).

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: передній ідіопатичний увеїт, неврит, атрофія зорового нерва, лікування, гемодинаміка очей.

1. Гланц С. Медико-біологічна статистика. Москва : Практика, 1998. 459 с.

2. Моїсеєнко Р. О., Голубчиков М. В., Риков С. О. Офтальмологічна допомога в Україні за роки Незалежності : Аналітично-стат. довідник. Кропивницький : Подіум, 2019.

3. Ніколаєнко М. М. Особливості змін прозапальних та протизапальних цитокінів і желатинази В при увеїтах, ускладнених ураженням зорового нерва : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.18. Київ, 2020. 23 с.

4. Bennett J. L. Optic Neuritis HHS. Minneapolis : Continuum, 2019. P. 1236–1264. DOI: 10.1212/CON.0000000000000768.

5. Public health awareness of autoimmune diseases after the death of a celebrity / Bragazzi N. L. et al. *Clin. Rheumatol.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3513-5>.

6. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management / Harthan J. S., Opitz D. L., Fromstein S. R., Morettin C. E. *Clin. Optom.* (Auckl). 2016. Vol. 8. P. 23–35. doi: 10.2147/OPTO.S72079 PMID: PMC6095364 PMID: 30214346

7. Huang J. J., Gau P. A. Ocular inflammatory disease and uveitis manual diagnosis and treatment. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010. P. 1–9.

8. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 140, № 3. P. 509–16. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117.

9. Kovtun A. V., Venger L. V., Khramenko N. I. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to coherent tomography of the eye orbit : RAD Conference Proceedings. 2020. Vol. 4. P. 109–12. ISSN 2466-4626 (online). DOI: 10.21175/RadProc.2020.23 www.rad-proceedings.org

10. Neuroprotective agents in the management of glaucoma / Nucci C. et al. *Eye* (Lond.). 2018. Vol. 32, № 5. P. 938–45.

11. Peli E., Satgunam P. Bitemporal hemianopia; its unique binocular complexities and a novel remedy. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2014. Vol. 34, № 2. P. 233–42. <https://doi.org/10.1111/opro.12118> PMID: 24588535).

12. Sena D. F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Data base Syst. Rev.* 2017. Vol. 1. CD006539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006539.pub4>.

13. Snell R. S., Lemp M. A. The eyeball. Clinical anatomy of the eye. 2nd ed. Malden, MA : Blackwell Science, 1998. P. 140–56.

14. Susanna F. N., Pavesio C. Review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs *J. of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2020. Vol. 10. P. 11. <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00202-6A>.

REFERENCES

1. Glants S. Medical-biological statistics. Moscow. Praktika, 1998. 459 p. (In Russian)

2. Moiseenko RO, Golubchikov MV, Rykov SO. Ophthalmologic aid in Ukraine within the years of Independence. Analytic stat. guide. Kropivnytskyi. Podium, 2019. (In Ukrainian)

3. Nikolaienko MM. Peculiarities of changes of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and gelatinase B with uveitis complicated by injuries of the visual nerve. Abstract of cand of med. Sciences. 14.01.18. Kyiv, 2020: 23. (In Ukrainian)

4. Bennett JL. Optic Neuritis HHS. Minneapolis, Continuum, 2019:

1236-1264. DOI: 10.1212/CON.00000-00000000768.

5. Bragazzi NL et al. Public health awareness of autoimmune diseases after the death of a celebrity. *Clin. Rheumatol.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3513-5>.

6. Harthan JS, Opitz DL, Fromstein SR, Morettin CE. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin. Optom.* (Auckl). 2016;8:23-35. doi: 10.2147/OPTO.S72079 PMID: PMC6095364 PMID: 30214346

7. Huang JJ, Gau PA. Ocular inflammatory disease and uveitis manual diagnosis and treatment. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010:1-9.

8. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(3):509-516. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>. PMID: 16196117.

9. Kovtun AV, Venger LV, Khramenko NI. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to coherent tomography of the eye orbit : RAD Conference Proceedings.

2020;4:109-12. ISSN 2466-4626 (online). DOI: 10.21175/RadProc.2020.23 www.rad-proceedings.org

10. Neuroprotective agents in the management of glaucoma / Nucci C. et al. *Eye* (Lond.). 2018;32(5):938-45.

11. Peli E, Satgunam P. Bitemporal hemianopia; its unique binocular complexities and a novel remedy. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2014;34(2): 233-42. <https://doi.org/10.1111/opo.12118> PMID:24588535).

12. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Data base Syst. Rev.* 2017;1. CD006539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006539.pub4>.

13. Snell RS, Lemp MA. The eyeball. Clinical anatomy of the eye. 2nd ed. Malden, MA, Blackwell Science, 1998:140-56.

14. Susanna FN, Pavesio C. Review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs *J. of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2020;10:11 <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00202-6A>.

Надійшла до редакції
19.10.2021 р.

Прийнята до друку 25.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування eyeklinik@i.ua

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





UDC 616-036.22:364.444:657.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-9

Rodney P Jones

THE EPIDEMIOLOGY OF HEALTH AND SOCIAL CARE COST AND CAPACITY SHOCKS

Department of Population Analysis, Healthcare Analysis & Forecasting, Oxfordshire, UK
E-mail: hcaf_rod@yahoo.co.uk

УДК 616-036. 22:364. 444:657. 4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-9

Родні П. Джонс

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВИТРАТ НА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНУ ДОПОМОГУ І РЕСУРСНІ ПРОБЛЕМИ

Департамент аналізу населення, аналізу і прогнозування охорони здоров'я, Оксфордшир, Велика Британія

Фінансовий та ресурсний тиск, з яким стикаються лікарні та організації соціальної допомоги, є набагато вищим, ніж уявлялось.

Кінець життя — це час інтенсивного використання ургентної та соціальної допомоги. Абсолютна смертність (та її щорічні варіації) вчиняють великого тиску на ресурсні й фінансові можливості зазначених організацій. Підвищена зважена щільність населення пов'язана з більшою річною мінливістю показників смертності, госпіталізації й відсутності з причини захворювання, що, вочевидь, працює через безліч (місцевих) спалахів інфекційних захворювань, викликаних понад 2000 відомими видами патогенів людини. Формули фінансування, що використовуються для розподілу грошей місцевим органам охорони здоров'я та організаціям соціальної допомоги з усього світу, звичайно не містять жодного визначення ролі абсолютної кількості смертей у витратах, зроблених такими організаціями. Урядам усього світу потрібний набагато більш тонкий підхід для вирівнювання вищезазначених тисків, які не можуть бути контрольовані організаціями, що займаються наданням медичної та соціальної допомоги.

Ключові слова: кількість лікарняних ліжок, закінчення життя, демографічне передбачення, охорона здоров'я та соціальна охорона, ціна.

UDC 616-036.22:364.444:657.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-9

Rodney P Jones

THE EPIDEMIOLOGY OF HEALTH AND SOCIAL CARE COST AND CAPACITY SHOCKS

Department of Population Analysis, Healthcare Analysis & Forecasting, Oxfordshire, UK

The aim. The financial and capacity pressures experienced by hospitals and social care organisations are far higher than has been realized. End-of-life is a time of high utilization of acute and social care.

Materials and methods. The absolute number of deaths (and its year-to-year variation) then acts to drive the marginal pressures in both capacity and costs for these organisations. Higher weighted population density is associated with higher year-to-year volatility in deaths, hospital admissions and sickness absence, which seems to work via a multitude of (local) infectious outbreaks from the >2,000 known species of human pathogens.

Results. The funding formulae used to distribute money to area health boards and social care organisations around the world do not generally contain any recognition for the role of the absolute number of deaths in the costs incurred by such organisations. A far more nuanced approach is required by governments around the world to equalising these pressures which are beyond the control of the organisations involved in delivering health and social care.

Key words: hospital bed numbers, end-of-life, demographic forecasting, health and social care, costs.



Introduction

The COVID-19 epidemic has elegantly illustrated how infectious outbreaks can create huge capacity and cost shocks for the health and social care system. As of July 2021, there have been >190 million cases and >4. 2 million reported deaths [1]. However, in addition to coronavirus there are >2,000 known species of human pathogens [2-4], and of the viruses alone it has been estimated that between 89 to 265 new species remain to be identified [5].

A fascinating study using next generation PCR for microbial DNA sampled the surfaces of the transport networks in world cities and identified 1,302 new species of bacteria and 10,928 previously uncharacterised viruses [6]. While only a proportion of these will be actual or opportunistic human pathogens this study illustrates the vast potential for humans to acquire infections of unknown aetiology.

Financial and Capacity Risk is Extremely High

Over the past 30 years this author has been investigating the reasons why health and social care costs show such extreme volatility (see Appendix), where volatility = risk. The implications of this large body of research have been largely ignored because it seemingly contradicts the expectation by policy makers that the 'push and pull' of policy has a direct influence on costs. Failure to contain costs is therefore incorrectly perceived as a 'failure' of management competence [7]. It is far easier to blame managers than accept that the assumptions behind policy are flawed.

My own personal experience showed that cost pressures in the English NHS always in-

creased during unexplained periods of higher deaths [8]. This also contradicts accepted wisdom in that costs are supposed to be driven by population demography, otherwise called the ageing population. However, the key breakthrough in understanding the apparent paradox came via a link with nearness to death (NTD).

Recent Advances

To untangle the multiple issues behind capacity and financial risk a recent 4-Part series has highlighted advances in thinking in this area. This series has particularly investigated the potential role of local infectious outbreaks on the cost and capacity pressures experienced in individual hospitals or local authorities in different parts of the world [9-12]. A breakthrough in thinking emerged when it is realized that NTD is just the tip of the mortality/morbidity pyramid. A summary of the 4-Parts will now be given which will then be followed by additional material illustrating these issues.

Materials and Methods

In Part 1 of the series, the international spread of COVID-19 was used to illustrate the role of spatiotemporal granularity in all infectious outbreaks, i. e., immediately adjacent areas can be subject to vastly different cost and capacity pressures. Even in January of 2021 there were some counties in the USA where there had been no reported COVID-19 deaths since March 2020. Hospital capacity pressures around the world were illustrated as the ratio of COVID-19 deaths per 1,000 hospital beds available in each country before the pandemic. An important role for population density was also illustrated. High population density equates to more

opportunity for person-to-person spread of pathogens. High population density seems associated with higher year-to-year volatility in deaths and winter mortality, i. e., cost and capacity pressures and their instability are exaggerated by population density.

Part 2 discusses how population density is associated with air pollution which is a source of inflammation. Inflammation enhances infection rates and the severity of ensuing illness. The difference between the male and female response to inflammation (induced by obesity, pollution, cold and infection) then appears to lie behind variation in the gender ratio for deaths and hospital admissions in different locations.

Part 3 then discusses how interaction between pathogens crafts the winter pressures in each location. No pathogen can operate in splendid isolation, and this includes influenza. Pathogens interact in complex ways either inhibiting or enhancing infection between pathogens. Preliminary evidence suggests that COVID-19 is highly competitive against other pathogens.

Finally, part 4 investigates the size (as number of deaths) required for an insurance company, area health board or a social care district to achieve the minimum level of year-to-year volatility. The evidence shows that over 20,000 to 25,000 deaths per annum are required — which is greater than the size of most area health boards in many countries. This creates unequal financial pressures which can be equalized by adjusting annual funding for the difference between actual and forecast deaths — along with differences in costs due to cause of death. This part also investigated the role of a count of deaths as a dual proxy for the NTD effect and wider morbidity.



Results

Nearness to Death (NTD)

It has been known for over 40 years that the health and social care costs of individuals escalate in the last years of life [13], and that acute costs especially escalate in the last year of life. In England, in the last three months of life nursing home and residential care costs an average of $\leq 1,000$ per death, district nursing costs around $\text{J}280$ per death, hospice care around $\text{J}550$ per death, and hospital costs were around $\text{J}4,500$ per death [14]. Somewhere over an average of $\text{J}6,300$ per death in just the last three months of life.

Hence, the absolute number of deaths serves as a proxy for both the cost and capacity pressures in health and social care. Figure 1 shows a rolling 12-month total of deaths in England between 1949 to 2020. The spike in the winter of 1950/51 was from two months of freezing weather which was the coldest in 200 years in the UK and effected much of the northern hemisphere [15; 16]. Between then and 2020 is a complex overall trend determined by past births/deaths and changes in life expectancy. However, the observed trend is overlaid with a complex series of sub-trends. It is clear from Figure 1 that end-of-life shows a series of cost and capacity shocks which include COVID-19.

In a rolling 12-month total a 'spike' in deaths due to influenza generates a 'table-top' shaped feature. As can be seen before 1989/90 such 'table-top' features were relatively common but are less so since then. More complex shapes indicate that other mechanisms are becoming more common. For example, note the period of unexplained higher

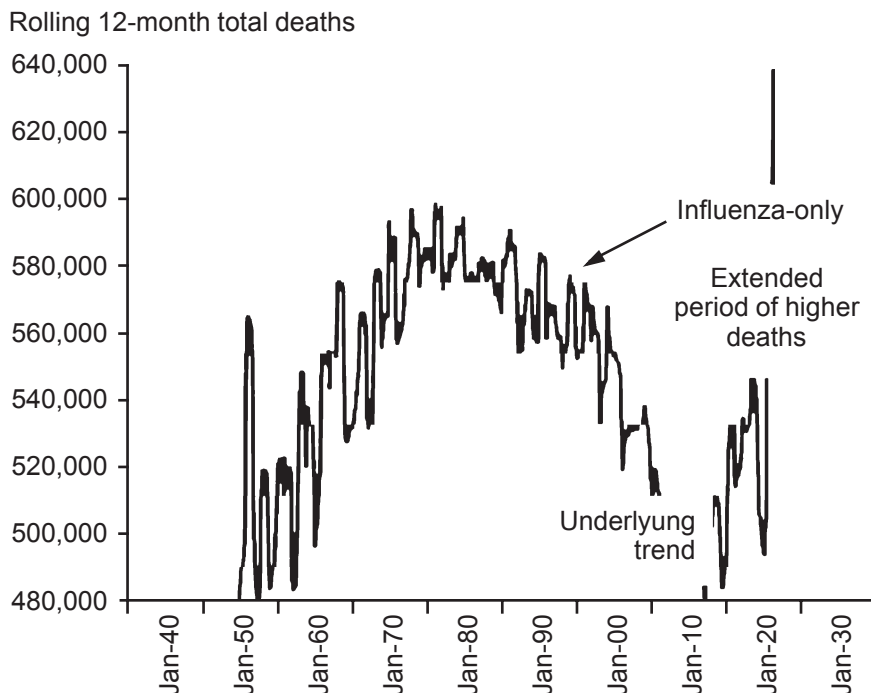


Fig. 1. Rolling 12-month total of deaths in England and Wales, 1949 to 2021

deaths which occurred from January 2015 through to January 2019. In this respect it has been proposed that influenza vaccination has inadvertently acted to alter the balance between human pathogens [17].

In countries away from the equator most deaths occur in winter, and this can be encapsulated in an excess winter mortal-

ity (EWM) calculation which compares the difference in average deaths in the four 'winter' months versus the eight 'non-winter' months [18]. This can also be shown as a rolling calculation and such a calculation is given in Figure 2 for Singapore (just above the equator) and Ireland (almost equidistant between the equator and North pole). As

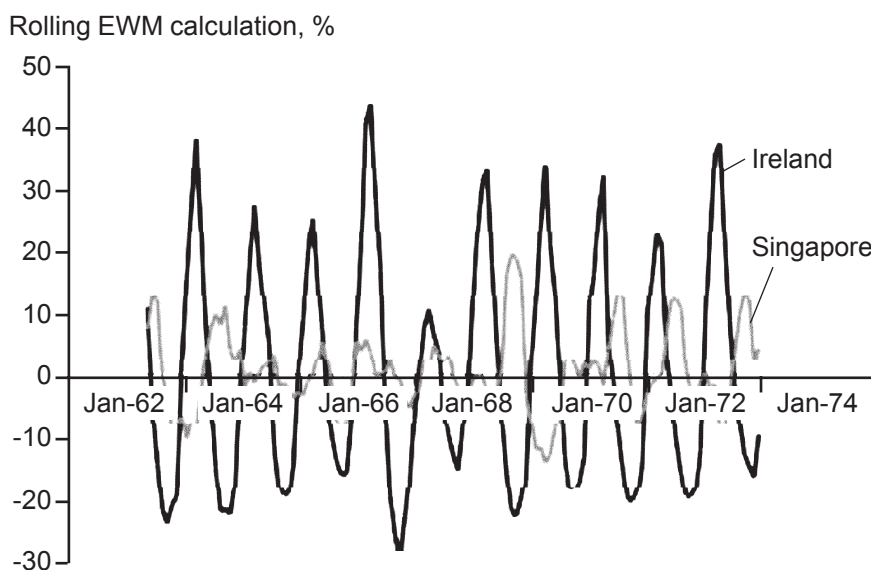


Fig. 2. Rolling excess winter mortality (EWM) calculation for Ireland (53 °N) and Singapore (1 °N), 1962 to 1972

can be seen Ireland experienced large winter excess mortality due to a mix of cold and winter infections while Singapore, which has little seasonal temperature variation, experiences a more muted pattern which is consistent with two influenza seasons per year (reflecting northern and southern hemisphere influences). The 1968 peak in Singapore was the Hong Flu pandemic which originated close to Singapore, and then struck the more northern countries later in the winter of 1968/69.

The point is that end-of-life related capacity and cost pressures will be more winter focussed away from the equator and less so near the equator where the rainy season seems to substitute for winter. Infectious outbreaks such as influenza are part of these pressures.

Deaths also Serves as a Far Wider Proxy for Morbidity

Any agent capable of causing death in some people will also hospitalize many others who go on to recover. The number of deaths then becomes a proxy for wider morbidity. In England it has been estimated that in some years up to half of all occupied medical bed days in hospital may be influenced by this relationship between death and wider morbidity [12]. This seems to explain why over the past 20 years the ratio of medical occupied bed days per death in England has remained remarkably constant despite large changes in the number of deaths (as per Figure 1) and changing trends in morbidity [19].

Figure 3 illustrates the power of this association between deaths and wider morbidity by looking at the year-to-year difference in occupied beds for 1,600 ICD-10 diagnoses at 3-digit lev-

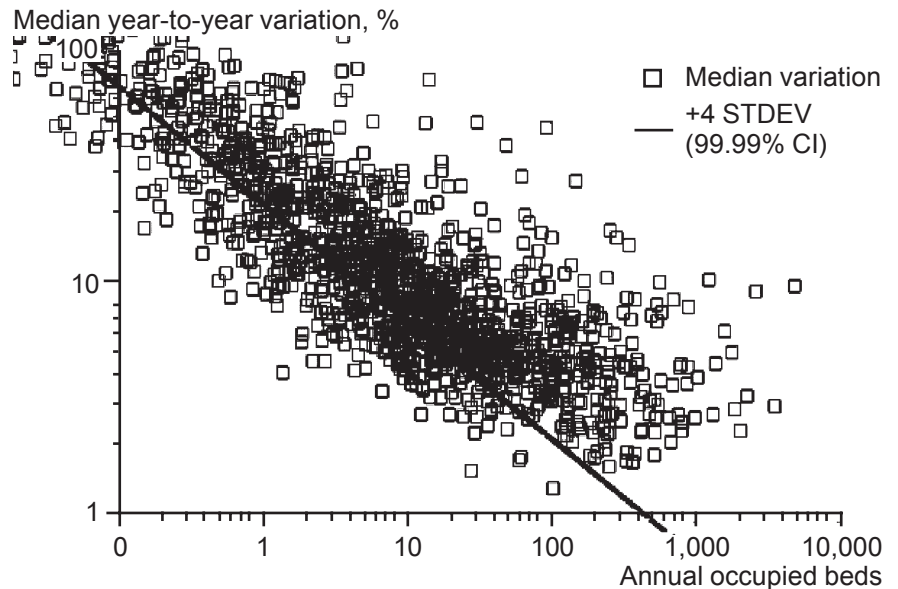


Fig. 3. The median value of the year-to-year variation (absolute value) in occupied beds for 1,600 ICD-10 diagnoses (3-digit) in England, 1999/00 to 2019/20 [20]

el, i. e., A00 = cholera, T68 = hypothermia, Z03 = medical evaluation for suspected diseases, etc. This analysis covers both elective and emergency admissions for the whole of England for the years 1999/00 to 2019/20. Data is for the effective mid-day occupancy, hence midnight occupancy plus 3% to convert midnight to midday, plus all same day stay admissions at an assumed 8 hour stay. The median value of the year-to-year variation was chosen to avoid the undue effect of outlying values due to changes in the ICD-10 definitions over time. For diagnoses where there have been gross changes in definitions, outlying values have been removed before calculating the median. As can be seen all diagnoses associated with high bed occupancy, i. e., greater than 200 occupied beds per annum, show remarkably high year-to-year variation above the Poisson-based 100% confidence interval. It is these high bed occupancy/high volatility diagnoses which drive the overall volatility in bed occupancy and related costs. Some 75% of diagnoses lie higher than the

99.99% confidence interval, i. e., the variation is systematic and cannot be due to chance. Implied in Figure 3 is the fact that volatility increases as the organisation size becomes smaller.

During a period of rising deaths in England it was observed that some diagnoses increased while others decreased [21,22]. The sources of the volatility are clearly more complex than realized.

Volatility and Risk are Location Specific

Lastly Figure 4 demonstrates the principle that while the volatility in deaths is high (as per Figure 1) it is also location specific. Figure 4 illustrates how a rolling 12-month total of deaths differs from the previous 12-month total. Hence in Figure 4, Dec-02 is the difference between 12-month total deaths at Dec-02 compared to Dec-01, move forward 1 month and repeat. Note that the UK median is itself volatile ranging from — 6% to +10% in the era before COVID-19 (as expected from Figure 1). Hence in some years, this year's costs are low-



er than last year while in other years they are substantially higher. Also shown is the interquartile range (IQR).

As the IQR gets larger the range of values between LGAs becomes more disparate. The minimum IQR occurred in July 2019 while the maximum occurred in March 2007. COVID-19 displays high spatiotemporal granularity [9], hence the high IQR from April 2020 onward. Recall that the IQR only covers the middle 50% of LGAs which implies only LGA with >1,300 deaths per annum (which is more than many of the world's smaller countries). Such is the extent of this disparity that in most years the difference in costs compared to last year (using deaths as a proxy) will simultaneously range from lower in some areas to higher in others. In the past the managers in areas with lower costs have been praised while those in higher areas have been castigated for perceived 'failure'.

Figure 4 therefore illustrates that the national average cost and capacity 'pressure' is not equally felt in all areas, and that under certain circumstances (as in COVID-19) the range in cost and capacity pressures between areas is extreme.

Conclusions

The outcome of financial risk is a postcode (or location-specific) lottery in which some health and social care organisations are unable to afford the same level of services offered elsewhere. In the past this has been perceived to be directly due to a lack of management competence and hence the need for a national competence framework [7]. However, this series clearly demonstrates that while it is desirable to have competent managers, the financial pressures

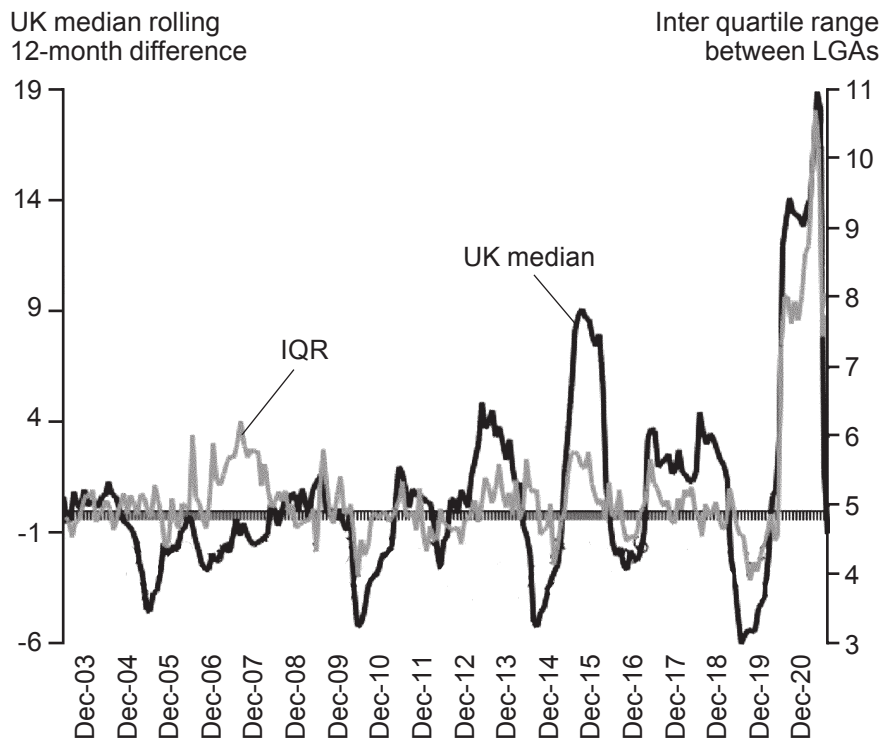


Fig. 4. The UK median and inter quartile range (IQR) for the rolling 12-month difference in 12-month total deaths for 510 local government areas (LGAs), 2001 to 2021 [21]

primarily arise from factors outside of their ability to control.

This series also illustrates the truth that capacity and financial risk in health and social care is unacceptably high and that governments need to directly intervene to equalize financial pressures which are beyond the control of the smaller health and social care organisations.

Sources of Funding: None.

Conflicts of Interest: None to declare.

Ключові слова: кількість лікарняних ліжок, закінчення життя, демографічне передбачення, охорона здоров'я та соціальна охорона, ціна.

REFERENCES

1. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. COVID Live Update: 189,383,984 Cases and 4,077,622 Deaths from the Coronavirus — Worldometer (worldometers. info)
2. Schlaberg R, Simmon K, Fisher M. A systematic approach for discovering novel, clinically relevant bacteria.

Emerg Infect Dis. 2012;18(3):422-430. DOI:10. 3201/eid1803. 111481

3. Skkowska A, Gospodarek-Komkowska E. New species of bacteria in human infections. *Advancements of Microbiology — POSTKPY MIKROBIOLOGII* 2019;58(1):29-34. DOI:10. 21307/PM-2019. 58. 1. 029

4. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005;11(12):1842-7. DOI:10. 3201/eid1112. 050997.

5. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, et al. Human viruses: discovery and emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367(1604):2864-2871. DOI:10.1098/rstb.2011.0354

6. Danko D, Bezdan D, Afshin E. A global metagenomic map of urban microbiomes and antimicrobial resistance. *Cell* 2021;184(13):3376-3393.

7. Russell J, Greenhalgh T, Lewis H, et al. Addressing the 'postcode lottery' in local resource allocation decisions: a framework for clinical commissioning groups. *J R Soc Med* 2013; 106:120-123.

8. Jones R. Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? In *Hypotheses in Clinical Medicine* 2013; Chapter 4, pp 37-79, Eds M. Shoja, et al. New York: Nova Science Publishers Inc. Available

from:(5) (PDF) Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? (researchgate.net)

9. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 1: Nearness to death, infectious outbreaks, and Covid-19. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

10. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 2: High population density is associated with enhanced year-to-year volatility in many aspects of poor health including health care worker sickness absence. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

11. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 3: Outbreaks of a new type or kind of disease create unique risk patterns and confounds traditional trend analysis. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

12. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 4: What size does a health insurer or health authority need to be to minimise risk? *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

13. Jones R, Kellet J. The way healthcare is funded is wrong: it should be linked to deaths as well as age, gender and social deprivation. *Acute Medicine* 2018;17(4):189-193. See <https://acutemedjournal.co.uk/original-articles/the-way-healthcare-is-funded-is-wrong-it-should-be-linked-to-deaths-as-well-as-age-gender-and-social-deprivation/>

14. Georghiou T, Bardsley M. Exploring the cost of care at the end of life. Nuffield Trust, September 2014. Headings Arial 14pt / 17 (nuffield-trust.org.uk)

15. Klein W. The Weather and Circulation of the Winter of 1950-51, *Weatherwise*, 1951;4(2), 38-46. DOI: 10.1080/00431672.1951.9932147

16. Kalvová, J., Rein, F. The problem of temperature trends and winter seasons 1950-1977 at the observatories in Prague-Klementinum and at Milešovka. *Stud Geophys Geod* 1980; 24, 201-207. <https://doi.org/10.1007/BF01634414>

17. Jones R, Ponomarenko A. The influenza vaccination paradox: why has increased vaccination seemingly increased excess winter mortality (EWM)? *IJERPH* (submitted)

18. Jones R. Excess winter mortality (EWM) as a dynamic forensic tool: Where, when, which conditions, gender, ethnicity, and age. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):2161. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042161>

19. Jones R. Were the hospital bed reductions proposed by English Clinical Commissioning Groups (CCGs) in the Sustainability and Transformation Plans (STPs) achievable? Insights from a new model to compare international bed numbers. *Int J Health Planning and Management* 2021;36(2):459-481. <https://doi.org/10.1002/hpm.3094>

20. NHS Digital. Hospital admitted patient care activity. Hospital Admitted Patient Care Activity — NHS Digital (accessed 16 July 2021)

21. Jones R. A reduction in acute thrombotic admissions during a period of unexplained increased deaths and medical admissions in the UK. *Eur J Internal Medicine* 2017;46:e31-e33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.007>

22. Jones R. Admissions for certain conditions show explosive growth in England following a sudden and unexpected increase in deaths. *Eur J Internal Medicine*. 2018;54:e33-e35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.03.005>

23. Monthly data on deaths by area of residence from the respective websites of Office for National Statistics, National Records of Scotland, and Northern Ireland Research Agency.

Submitted 05.10.2021

Put into print 11.10.2021

E-mail: hcaf_rod@yahoo.co.uk

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва

БІОХІМІЯ КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва

БІОХІМІЯ КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Пам'ять забезпечується змінами синапсів у нейронних ланцюгах: короткочасна пам'ять — функціональними змінами в окремому сенсорному нейроні й окремому мотонейроні, довготривала пам'ять — структурними змінами (відростання нових синапсів).

При формуванні короткочасної пам'яті в синапсах використовується цАМФ, протеїнкіназа А, які діють усередині клітини і передають сигнал, що викликає виділення великої кількості нейромедіатора глутамату.

© Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва, 2021



У формуванні довгострокової пам'яті задіяні два незалежних механізми: один запускає довгострокове посилення синаптичних зв'язків, спрямовуючи в ядро протеїнкіназу А, яка активує CREB-білок, тим самим включаючи структурні гени, що кодують білки, необхідні для росту нових синаптичних зв'язків; другий закріплює сформовану пам'ять, підтримуючи новостворені синаптичні закінчення, для чого потрібний локальний синтез білків.

Ключові слова: короткочасна пам'ять, довготривала пам'ять, синаптичні зв'язки.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

G. F. Stepanov, N. Ye. Yasinenko, V. L. Davydenko, A. G. Vasylieva
BIOCHEMISTRY OF SHORT-TERM AND LONG-TERM MEMORY

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Memory is provided by changes in synapses in neural circuits: short-term memory — by functional changes in a separate sensory neuron and a separate motor neuron, long-term memory — by structural changes (regrowth of new synapses). During the formation of short-term memory in synapses, cAMP, protein kinase A, are used, which act inside the cell and transmit a signal that cause the release of large amounts of the neurotransmitter glutamate.

Two independent mechanisms are involved in the formation of long-term memory:

— one triggers a long-term strengthening of synaptic connections, directing protein kinase A to the nucleus, which activates the CREB protein, thereby turning on the structural genes encoding proteins necessary for the growth of new synaptic connections;

— the other reinforces the already formed memory, supporting the newly formed synaptic endings, which requires local synthesis of proteins.

Key words: short-term memory, long-term memory, synaptic connections.

Пам'ять забезпечується змінами синапсів у нейронних ланцюгах: короткочасна пам'ять — функціональними змінами в окремому сенсорному нейроні й окремому мотонейроні, довготривала пам'ять — структурними змінами (відростання нових синапсів) [1].

При формуванні короткочасної пам'яті в синапсі використовується цАМФ, що активує протеїнкіназу А, яка, у свою чергу, каталізує фосфорилування білків, змінюючи їхню конформацію й активність усередині клітин (аденілатциклазна система, рис. 1) і передає сигнал, зумовлений виділенням великої кількості нейромедіатора — серотоніна (рис. 2, б) [2].

При формуванні довготривалої пам'яті протеїнкіназа А долає шлях від синапсу до ядра, де активує білки, які регулюють експресію генів (рис. 2, в). Ці гени відповідають за відростання нових синапсів, що лежать в основі формування довготривалої пам'яті (див. рис. 2, в) [3].

Серотонін за кілька хвилин збільшує синтез цАМФ у пресинаптичних закінченнях сен-

сорних нейронів (див. рис. 2, б).

Одна з мішеней цАМФ і протеїнкінази А — калієвий іонний канал у мембрані сенсорних нейронів, що реагує на серотонін. Цей канал, присутній у пресинаптичних закінченнях, відкритий, коли нейрон знаходиться у стані спокою (рис. 3) [4].

Закриття калієвого каналу (К-канал) відбувається при впливі на клітину зовні серотоніном (первинний посередник), а також при введенні всередину

клітини цАМФ (вторинний посередник) або протеїнкінази А [5]. Закриття калієвих каналів викликає повільний синаптичний потенціал, а також сприяє посиленню виділення глутамату.

Якщо ці канали відкриті, то вони беруть участь у підтримці мембранного потенціалу спокою, а також у виході калію з клітини під час реполяризації при потенціалі дії. Коли серотонін закриває ці канали, іони K^+ виходять з клітини не так швидко, через що трива-

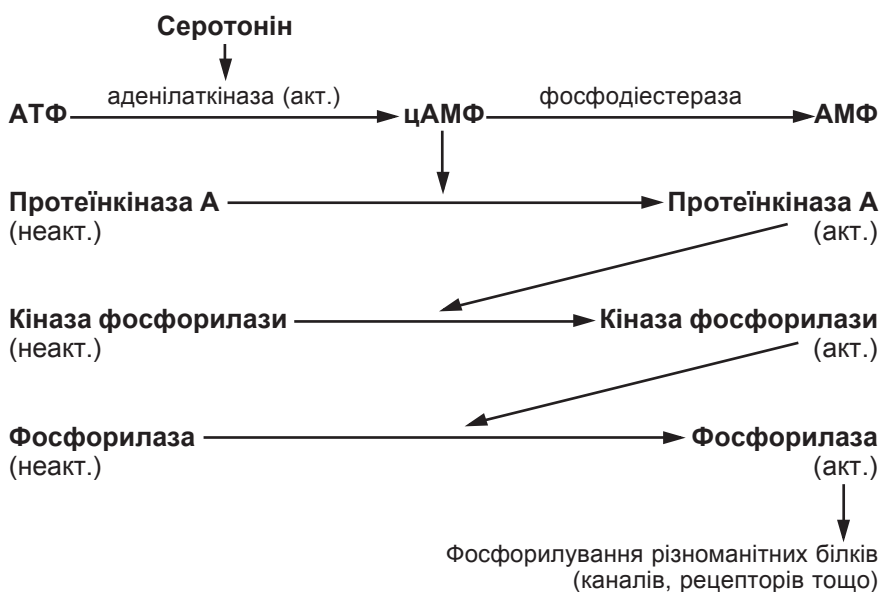


Рис. 1. Аденілатциклазна система



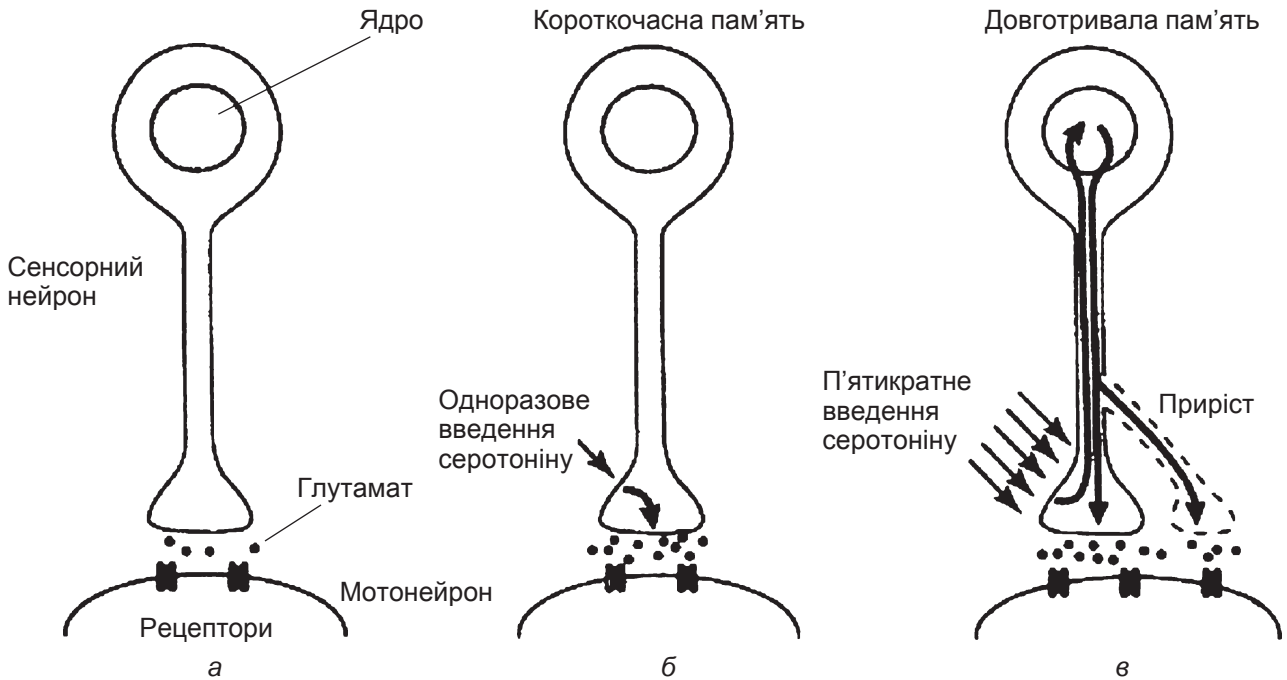


Рис. 2. В основі короткочасної та довготривалої пам'яті лежать зміни в сенсорному нейроні та мотонейроні: а — хімічна синаптична передача відбувається за рахунок виділення сенсорним нейроном у синаптичну щілину глутамату, який діє на рецептори мембрани мотонейрона; б — функціональні зміни (у формуванні короткочасної пам'яті задіяні цАМФ, серотонін, протеїнкіназа А); в — анатомічні зміни (відростання нових синапсів та збільшення виділення глутамату відбувається за рахунок синтезу білків, які кодуються генами ядра)

лість потенціалу дії трохи збільшується за рахунок уповільнення реполяризації.

Таке уповільнення потенціалу дії дає іонам Ca^{2+} (кальцію) більше часу на надходження в пресинаптичні закінчення, а іони Ca^{2+} необхідні для виділення глутамату.

Крім того, цАМФ і протеїнкіназа А діють безпосередньо на апарат, який забезпечує злиття синаптичних пухирців з мембраною, тим самим ще більше збільшуючи виділення глутамату.

Синаптичний зв'язок між сенсорним нейроном і мотонейроном має односторонній характер. Нейромедіатором у даному випадку служить глута-

мінова кислота (глутамат), яка є найважливішим збудливим нейромедіатором головного мозку ссавців (див. рис. 2, а) [6].

Посилення синаптичного зв'язку між сенсорним нейроном і мотонейроном супроводжується дуже повільним синаптичним потенціалом у сенсорній клітині.

Модуляторні інтернейрони служать для модуляції рефлексу за рахунок посилення сенсорних нейронів з мотонейронами. Ці модуляторні інтернейрони виділяють нейромедіатор серотонін (див. рис. 2, б). Крім того, ці інтернейрони утворюють синапси і з тілами клітин сенсорних нейронів, і з їхніми пресинаптичними закінчення-

ми і викликають не тільки повільний синаптичний потенціал, а й збільшують виділення сенсорним нейроном глутамату в синаптичну щілину, що сполучає його з мотонейроном.

Таким чином, при формуванні короткочасної пам'яті в синапсах використовуються цАМФ, протеїнкіназа А, які діють усередині клітини і передають сигнал, що спричиняє виділення великої кількості нейромедіатора глутамату (див. рис. 2, б).

Одноразове виділення серотоніну підвищує концентрацію цАМФ і протеїнкінази А переважно в районі синапсу, а багаторазове призводить до ще більш високих концентрацій цАМФ, які викликають надходження протеїнкінази А в ядро, де її активна каталітична субодиниця фосфорилує регуляторний білок CREB (див. рис. 2, в) [3, 7].

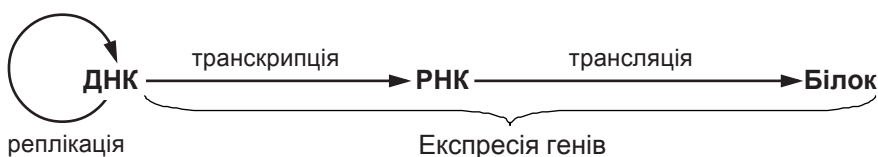


Рис. 3. Калієвий іонний канал



Протеїнкіназа А активує регуляторний білок CREB (cyclic AMP response element — binding protein — білок зв'язувальний елемент, що реагує на цАМФ), який зв'язується з промотором при синтезі активної форми мРНК [8–10].

Білок CREB — ключовий компонент перемикачання короткочасного посилення синаптичного зв'язку в довгострокове і забезпечує відростання нових синапсів [11–13]. Існують дві форми білка CREB: CREB-1 активує, а CREB-2 пригнічує експресію генів [14–18].

Багаторазова дія подразника призводить до того, що протеїнкіназа А і MAP-кіназа (mitogen-activated protein) надходять в ядро, де протеїнкіназа А активує CREB-1, а MAP-кіназа інактивує CREB-2 [19–21].

Таким чином, для того щоб багаторазове навчання викликало довгострокове посилення у сенсорних нейронів, необхідно, щоб у ядро надходили відповідні сигнали у вигляді кіназ

(протеїнкіназа А, MAP-кіназа) [22–25]. При довготривалому звиканні (рис. 4, б) кількість пресинаптичних зв'язків між сенсорними нейронами та мотонейронами зменшується, а при довготривалому посиленні (сенсibiliзації) у сенсорних нейронів виростають нові зв'язки, що діють, поки зберігається пам'ять (рис. 4, в). Кількість синапсів у нервовій системі не постійна — вона змінюється в ході навчання [26, 27].

Більшість білків у клітині руйнуються протягом кількох годин. Що ж підтримує зростання синаптичних закінчень протягом більш тривалого часу?

Виявилось, що один з кінців ланцюжка CREB-білка, виділеного з нейронів, має всі ознаки пріона [28].

Пріони відрізняються від інших білків тим, що вони можуть існувати в двох різних конформаціях (формах): домінантній і рецесивній.

Експресія генів, які кодують пріони, призводить до синтезу

рецесивної конформації, яка може перетворюватися в домінантну або випадково, або у зв'язку з вживанням в їжу продуктів, що містять домінантну конформацію цього білка. У домінантній формі пріони можуть убивати клітини власного організму.

Ще одна відмінність пріонів від інших білків полягає в тому, що їхня домінантна форма здатна самопідтримуватися без будь-якої участі ДНК і РНК. Під дією домінантної форми рецесивна змінює конформацію і також перетворюється в домінантну, отримуючи здатність до самопідтримки.

Пріонові властивості у CREB-білка дозволили пояснити, як довгострокова пам'ять може необмежено довго підтримуватися в синапсах, незважаючи на постійний розпад і оновлення білків [29–31].

Самопідтримувальний пріон у ділянці синапсу може зберігатися необмежено довго, регулюючи локальний синтез білків синаптичних закінчень.

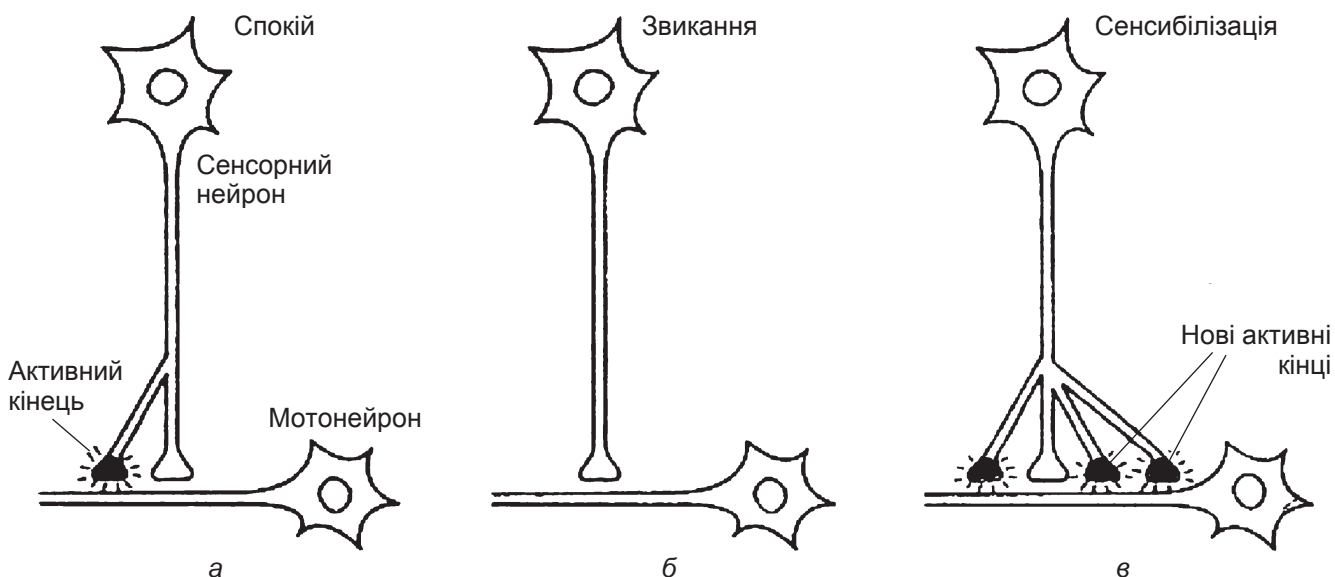


Рис. 4. Анатомічні зміни, які супроводжують довготривалу пам'ять: а — у стані спокою сенсорний нейрон контактує з мотонейроном у двох місцях; б — при довгостроковому звиканні сенсорний нейрон втягує свій активний кінець майже повністю, вимикаючи синаптичну передачу; в — при довгостроковій сенсibiliзації у сенсорного нейрона виростають додаткові активні зв'язки з мотонейроном. Це посилює синаптичну передачу

Ерік Кандель виявив дві невідомі раніше біологічні властивості пріонів [31].

По-перше, нормальний фізіологічний сигнал (серотонін) забезпечує перетворення CREB-білка з однієї конформації в іншу. По-друге, новий CREB-білок був першою самопідтримувальною формою пріону, для якої вдалося встановити фізіологічну функцію — підтримка посилення синаптичного зв'язку та зберігання пам'яті.

Надзвичайно гарна пам'ять, яку демонструють деякі люди, може бути пов'язана з певними генетичними особливостями роботи CREB-2, що обмежує активність білка-репресора, який активує CREB-1 [32].

Вікова втрата пам'яті може бути пов'язана з ослабленням здатності активувати CREB-1 та недостатньою силою сигналів для зняття гальмівної дії CREB-2 [33].

Якщо під час навчання або незабаром після навчання приймати препарати, що пригнічують синтез білка, то ці засоби порушують довгострокову пам'ять, але їхня дія не позначається на короткостроковій пам'яті. Таким чином, для збереження довгострокової пам'яті потрібний синтез нових білків [34, 35].

У формуванні довгострокової пам'яті задіяні два незалежних механізми: один запускає довгострокове посилення синаптичних зв'язків, спрямовуючи в ядро протеїнкіназу А, яка активує CREB-білок, тим самим включаючи структурні гени, що кодують білки, необхідні для росту нових синаптичних зв'язків; другий закріплює сформовану пам'ять, підтримуючи новостворені синаптичні закінчення, для чого потрібний локальний синтез білків.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: короткочасна пам'ять, довготривала пам'ять, синаптичні зв'язки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кандель Э. В поисках памяти. Возникновение новой науки о человеческой психике. Москва : Астрель, CORPUS, 2012. 736 с.
2. Brunelli M., Castelluci V., Kandel E. R. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible Role of serotonin and cyclic AMP. *Science*. 1976 Dec 10. Vol. 194 (4270). P. 1178–81. DOI: 10.1126/science.186870.
3. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase. A subunits in Aplysia sensory neurons / Bacskai B. I. et al. *Science*. 1993. Vol. 260. P. 222–6. <https://doi.org/10.1126/science.7682336>.
4. Siegelbaum S., Camardo Y. S., Kandel E. R. Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in Aplysia sensory neurons. *Nature*. 1982. Vol. 299. P. 413–7.
5. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia / Castelluci V. F. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980. Vol. 77 (12). P. 7492–6. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7492.
6. Dale N., Kandel E. R. L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of Aplysia sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. Vol. 90 (15). P. 7163–7. DOI: 10.1073/pnas.90.15.7163.
7. Ganong W. F. Review of Medical Physiology. 22nd Edition. 2005. New York : McGraw-Hill Medical. 927 p.
8. cAMP Response element — binding protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia / Wang H. et al. *Front Mol Neurosci*. 2018, 30 Aug. Vol. 11. P. 255. DOI: 10.3389/fnol.2018.00255.
9. Carlezon W. A., Duman R. S., Nestler E. I. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*. 2005. Vol. 28. P. 436–45. DOI: 10.1016/j.tins.2005.06.005.
10. Systemic Inhibition of CREB in well tolerated in vivo / Li B. X. et al. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 34513. <https://doi.org/10.1038/srep34513>.
11. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis / Casadio A. et al. *Cell*. 1999. Vol. 22. P. 221–37. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81653-0.
12. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in aplysia / Si K. et al. *Cell*. 2003. Vol. 115 (7). P. 893–904. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01021-3.
13. Steward O., Schuman E. M. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu Rev Neurosci*. 2001. Vol. 24. P. 299–325.
14. Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2 / D. Bartsch et al. *Cell*. 2000. Vol. 103. P. 595–608. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00163-X.
15. The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis / Agnihotri N. J., Hawkins R. D., Kandel E. R., Kentros C. G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (10). P. 3656–61. DOI: 10.1073/pnas.0400385101.
16. Increased attention to spatial context increased both place field stability and spatial memory / Kentros C. G. et al. *Neuron*. 2004. Vol. 42 (2). P. 283–95. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00192-8.
17. Theis M., Si K., Kandel E. R. Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol. 100 (16). P. 9602–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1133424100>.
18. Poels I., Vanden Broeck I. Insect basic leucine zipper proteins and their role in cyclic AMP depending regulation of gene expression. *Int Rev Cytol*. 2004. Vol. 241. P. 277–309. DOI: 10.1016/S0074-7696(04)41005-5.
19. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia / K. C. Martin et al. *Neuron*. 1997. Vol. 18 (6). P. 899–912. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80330-x.
20. Temporal Decoding of MAP Kinase and CREB Phosphorylation by Selective Immediate Early Gene Expression / Saito T. H. et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3). P. 57037. DOI: 10.1371/journal.pone.0057037.
21. Molecular Insights of CREB and MAP-K Phosphorylation by Modafinil in Wake-Related Brain Areas / Yimenez-Moreno R. et al. *Curr Mol Pharmacol*. 2018. Vol. 11 (2). P. 140–8. DOI: 10.2174/1874467209666161214152006.
22. Lonze B. E., Ginty D. D. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002. Vol. 35 (4). P. 605–23. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00828-0.



23. Merz K., Herold S., Lie D. C. CREB in adult neurogenesis-master and partner in the development of adult — born neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2011. Vol. 33. P. 1078–86. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x.

24. Ran I., Laptante I., Lacaille Y. C. CREB-Dependent Transcriptional Control and Quantal Changes in Persistent Long-Term Potentiation in Hippocampal Interneurons. *J Neurosci.* 2012. Vol. 32 (18). P. 6335–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-11.2012.

25. Gass P., Riva M. A. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays.* 2007. Vol. 29 (10). P. 957–61. DOI: 10.1002/bies.20658.

26. Bartolotti N., Lazarov O. CREB signals as PBMC-based biomarkers of cognitive dysfunction: A novel perspective of the brain-immune axis. *Brain Behav Immun.* 2019. Vol. 78. P. 9–20. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.004.

27. CREB Regulates Distinct Adaptive Transcriptional Programs in Astrocytes and Neurons / Pardo L. et al. *Sci Reports.* 2017. Vol. 7 (1). P. 6390. DOI: 10.1038/s41598-017-06231-x.

28. Si K., Lindquist S., Kandel E. R. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell.* 2003. Vol. 115 (7). P. 879–91. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01020-1.

29. CREB-dependent gene regulation by prion protein: impact on MMP-9 and beta-dystroglycan / Pradines E. et al. *Cell Signal.* 2008. Vol. 20 (11). P. 2050–8. DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.07.016.

30. Cellular prion protein signaling in serotonergic cells / Mouillet-Richard S. et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1096. P. 106–19. DOI: 10.1196/annals.1397.076.

31. The Quest for cellular prion protein functions in the aged and neurodegenerating brain / Gavin R., Lidon L., Ferrer I., Del Rio J. A. *Cells.* 2020. Vol. 9 (3). P. 591. DOI: 10.3390/cells9030591.

32. Kandel E. R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol. Brain.* 2012. Vol. 5. P. 14. DOI: 10.1186/1756-6606-5-14.

33. Kandel E. R. The molecular biology of memory storage a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001. Vol. 294 (5544). P. 1030–8. DOI: 10.1126/science.1067020.

34. Kandel E. R., Dudai Y., Mayford M. R. The molecular and systems biology of memory. *Cell.* 2014. Vol. 157 (1). P. 163–86. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

35. Molecular Mechanisms of the Memory Trace / Asok A., Leroy F., Rayman J. B., Kandel E. R. *Trends Neurosci.* 2019. Vol. 42 (1). P. 14–22. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.

REFERENCES

1. Kandel E. V poiskah pamiati. Voznikovenie novoj nauki o chelovecheskoj psihike [In search for memory. The emergence of a new science of the human psyche]. Moscow: Astrel', CORPUS;2012. 736 p. (In Russian)

2. Brunelli M, Castelluci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible Role of serotonin and cyclic AMP. *Science.* 1976 Dec 10;194(4270):1178-81. DOI: 10.1126/science.186870.

3. Bacskaï BI, Hocher B, Mahaut-Smith M, et al. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase. A subunits in Aplysia sensory neurons. *Science.* 1993. 260:222-226. <https://doi.org/10.1126/science.7682336>.

4. Siegelbaum S, Camardo YS, Kandel ER. Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in Aplysia sensory neurons. *Nature.* 1982;299:413-417.

5. Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz YH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77(12):7492-7496. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7492.

6. Dale N, Kandel ER. L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of Aplysia sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(15):7163-7167. DOI: 10.1073/pnas.90.15.7163.

7. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 22nd Edition. New York, McGraw-Hill Medical;2005. 927 p.

8. Wang H, Xu I, Lazarovici P, Quirion R, Zheng W. c AMP Response element — binding protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2018 Aug 30;11:255. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00255.

9. Carlezon WA, Duman RS, Nestler EI. The many faces of CREB. *Trends Neurosci.* 2005;28:436-445. DOI: 10.1016/j.tins.2005.06.005.

10. Li BX, Gardner R, Xue C, et al. Systemic inhibition of CREB is well-tolerated in vivo. *Sci Rep.* 2016;6:34513. <https://doi.org/10.1038/srep34513>.

11. Casadio A, Martin KC, Giustello M, et al. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term fa-

cilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell.* 1999;22:221-237. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81653-0.

12. Si K, Giustetto M, Etrin A, et al. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in aplysia. *Cell.* 2003 Dec 26; 115(7):893-904. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01021-3.

13. Steward O, Schuman EM. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:299-325.

14. Bartsch D, Ghirardi M, Casadio A, et al. Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2. *Cell.* 2000;103:595-608. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00163-X.

15. Agnihotri NJ, Hawkins RD, Kandel ER, Kentros CG. The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. 2004;101(10):3656-61. DOI: 10.1073/pnas.0400385101.

16. Kentros CG, Agnihotri NT, Streater S, Hawkins RD, Kandel ER. Increased attention to spatial context increased both place field stability and spatial memory. *Neuron.* 2004; 42(2):283-95. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00192-8.

17. Theis M, Si K, Kandel ER. Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(16):9602-9607. <https://doi.org/10.1073/pnas.1133424100>.

18. Poels I, Vanden Broeck I. Insect basic leucine zipper proteins and their role in cyclic AMP depending regulation of gene expression. *Int Rev Cytol.* 2004; 241:277-309. DOI: 10.1016/S0074-7696(04)41005-5.

19. Martin KC, Michael D, Rose YC, et al. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia. *Neuron.* 1997;18(6):899-912. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80330-x.

20. Saito TH, Uda S, Tsuchiya T, Ozaki Y, Kukoda S. Temporal Decoding of MAP Kinase and CREB Phosphorylation by Selective Immediate Early Gene Expression. *PLoS One.* 2013;8(3):e57037. DOI: 10.1371/journal.pone.0057037.

21. Yimenez-Moreno R, Farret-Ramos AA, Valle Ayala A, Trujillo-Paredes N, Murillo-Rodriguez E. Molecular



Insights of CREB and MAP-K Phosphorylation by Modafinil in Wake-Related Brain Areas. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(2):140-148. DOI: 10.2174/1874467209666161214152006.

22. Lonze BE, Gienty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002;35(4):605-23. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00828-0.

23. Merz K, Herold S, Lie DC. CREB in adult neurogenesis-master and partner in the development of adult — born neurons. *Eur. J. Neurosci*. 2011;33:1078-1086. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x.

24. Ran I, Laptante I, Lacaille YC. CREB-Dependent Transcriptional Control and Quantal Changes in Persistent Long-Term Potentiation in Hippocampal Interneurons. *J Neurosci*. 2012;32(18):6335-6350. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-11.2012.

25. Gass P, Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays*. 2007;29(10):957-61. DOI: 10.1002/bies. 20658.

26. Bartolotti N, Lazarov O. CREB signals as PBMC-based biomarkers of

cognitive dysfunction: A novel perspective of the brain-immune axis. *Brain Behav Immun*. 2019;78:9-20. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.004.

27. Pardo L, Valor LM, Eraso-Pichot A, et al. CREB Regulates Distinct Adaptive Transcriptional Programs in Astrocytes and Neurons. *Sci Reports*. 2017;7:6390. DOI: 10.1038/s41598-017-06231-x.

28. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the apylysis CPEB has prion-like properties. *Cell*. 2003;115(7):879-891. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01020-1.

29. Pradines E, Loubet D, Schneider B, Launay JM, Kellermann O, Mouillet-Richard S. CREB-dependent gene regulation by prion protein: impact on MMP-9 and beta-dystroglycan. *Cell Signal*. 2008;20(11):2050-2058. DOI: 10.1016/j.celsig.2008.07.016.

30. Mouillet-Richard S., Schneider B., Pradines E., et al. Cellular prion protein signaling in serotonergic cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007;1096:106-119. DOI: 10.1196/annals.1397.076.

31. Gavin R, Lidon L, Ferrer I, Del Rio JA. The Quest for cellular prion pro-

tein functions in the aged and neurodegenerating brain. *Cells*. 2020;9(3):591. DOI: 10.3390/cells9030591.

32. Kandel ER. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol. Brain*. 2012;5:14. DOI: 10.1186/1756-6606-5-14.

33. Kandel ER. The molecular biology of memory storage a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294(5544):1030-1038. DOI: 10.1126/science.1067020.

34. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157(1):163-186. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

35. Asok A., Leroy F., Rayman J.B., Kandel E. R. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends Neurosci*. 2019;42(1):14-22. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.

Надійшла до редакції
12.10.2021 р.

Прийнята до друку 16.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування medchem@ukr.net

УДК 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

В. І. Величко, Є. О. Тулянцева, В. І. Синенко, Г. В. Корнован

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

В. І. Величко, Є. О. Тулянцева, В. І. Синенко, Г. В. Корнован

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Сьогодні цукровий діабет є одним із найпоширеніших захворювань у світі. Діабет знижує тривалість життя, призводить до ранньої інвалідизації, є провідною причиною розвитку термінальної ниркової недостатності, сліпоти, підвищує ризик ампутації нижніх кінцівок і розвитку когнітивних порушень. Проблема порушень когнітивної функції особливо актуальна, адже ми можемо спостерігати за тенденцією зростання середньої тривалості життя та збільшення частки людей похилого віку в усіх країнах. Лікування діабету повинно бути комплексним. Для успішного лікування та контролю за цукровим діабетом лікарі й пацієнти мають докладати спільні зусилля для навчання та підвищення обізнаності щодо захворювання, що допоможе знизити ризик розвитку й прогресування когнітивних порушень та інших ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, когнітивні порушення, когнітивні функції, навчання пацієнтів.

UDC 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

V. I. Velychko, Ye. O. Tulyantseva, V. I. Synenko, H. V. Kornovan

DIABETES MELLITUS AND COGNITIVE IMPAIRMENT. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Today, diabetes is one of the most common diseases in the world. Every 13–15 years, the number of patients with diabetes doubles. The risk of type 2 diabetes is determined by an interplay of genetic and metabolic factors. Ethnicity, family history of diabetes, gestational diabetes, old age, overweight,



obesity, poor diet, low physical activity, and smoking to increase risk. Diabetes reduces life expectancy, leads to early disability, it is a leading cause of terminal renal failure, blindness, diabetes increases the risk of amputation of the lower extremities and the development of cognitive impairment. The problem of cognitive impairment is especially relevant because we can observe a trend of increasing life expectancy and an increase in the proportion of older people in all countries. Also, we can observe an increase in the number of patients with cognitive impairment and dementia. Diabetes treatment should be comprehensive, with the participation of a multidisciplinary team. To successfully treat and control diabetes, physicians and patients must work together to educate and raise awareness about the disease. Patient education should be provided at all stages of therapy. Adequate treatment of diabetes and comorbidities will help reduce the risk of developing and progressing cognitive impairments and other dangerous complications.

Key words: diabetes mellitus, cognitive impairment, cognitive functions, patient education.

Уже понад 3 тис. років цукровий діабет (ЦД) вважається смертельно небезпечним захворюванням. Слово «діабет» походить від грецького «діабайно», що означає «переходжу, перетинаю». Свою назву захворювання отримало від лікарів Давньої Греції та Риму, що описали найбільш яскраві симптоми хвороби — втрату рідини та невтомну спрагу. Проте тільки наприкінці XVII ст. вченим вдалося знайти пояснення симптомом та довести роль підшлункової залози та дефіциту інсуліну у розвитку ЦД [1].

Сьогодні швидкість поширення та смертність від ускладнень ЦД набули настільки масштабного характеру, що це захворювання можна вважати неінфекційною епідемією XXI ст.

За оцінкою IDF (International Diabetes Federation) у 2019 р. близько 463 млн людей страждали на діабет. При цьому не враховувалися ті пацієнти, які не знали про наявність у них захворювання, а їхня кількість у 3–4 рази перевищує тих, кому діагноз уже встановлений. Переважна більшість хворих живе в країнах з низьким рівнем доходу, дві третини людей мешкають у міській місцевості, а троє з чотирьох — це люди працездатного віку. Причому кожні 13–15 років ця кількість подвоюється, переважно за рахунок пацієнтів з ЦД 2-го типу. До 2035 р. прогнозують збільшення кількості хворих

до 578 млн, а до 2045 р. близько 700 млн [2–5].

Згідно з даними ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», наразі в Україні зареєстровано більше ніж 1 млн 300 тис. хворих на ЦД [6].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожна десята людина у світі хворіє на ЦД. За оцінками, у 2019 р. понад 4 млн людей віком 20–79 років померли від причин, пов'язаних з діабетом. Відмічається значний ріст кількості смертей від діабету та його ускладнень у всьому світі. Так, порівняно з 2000 р., смертність від ЦД зросла на 70 %, серед чоловіків цей показник становить 80 %. Основною причиною смерті в загальній популяції у 2019 р. були серцево-судинні захворювання (ССЗ), ішемічна хвороба серця та інсульт посіли перші дві позиції з десяти. Діабет розмістився лише на 9-й позиції. Проте необхідно враховувати, що майже у кожного четвертого пацієнта відзначалося порушення вуглеводного обміну, а при летальному випадку їх зараховували до групи хворих, які загинули від ССЗ, хоча причина зміни коронарних судин могла бути зумовлена ЦД. Найбільша кількість смертей (59,0 %) спостерігається у країнах із середнім рівнем доходу, до яких належать Російська Федерація, Туреччина й Україна [2, 7].

Якщо розглядати середньорічні витрати системи охорони здоров'я на одну людину з ЦД, то найбільші показники в регіоні Європи припадають на Швейцарію (11 916 доларів США), Норвегію (9061 доларів США) та Люксембург (7978 доларів США). Найнижчі у Таджикистані (145 доларів США), Киргизії (194 долари США) та в Україні (341 долар США) [2].

Цукровий діабет 2-го типу найбільш розповсюджений, на нього припадає понад 90 % хворих. Фактори ризику розвитку ЦД 2-го типу можна поділити на немодифікуючі, які не можна змінити, та модифікуючі, на які можна вплинути та запобігти розвитку або прогресуванню захворювання. До немодифікуючих факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу належать: етнічна належність, сімейний анамнез ЦД, літній вік, гестаційний діабет. Модифікуючі фактори ризику — це надмірна маса тіла, ожиріння, неправильне харчування, низька фізична активність і куріння. Надмірна маса тіла й ожиріння є найголовнішими причинами розвитку ЦД 2-го типу та інсулінорезистентності [8, 9].

Цукровий діабет знижує тривалість життя, призводить до ранньої інвалідизації, є провідною причиною розвитку термінальної ниркової недостатності, сліпоти, підвищує ризик ампутації нижніх кінцівок, який може бути в 25 разів вищий, ніж у людей без ЦД [10, 11].



Крім того, пацієнти з ЦД, особливо з ЦД 2-го типу, мають вищий ризик розвитку когнітивних порушень (КП), ніж люди аналогічного віку з нормальним рівнем глюкози в крові. W. R. Miles і H. F. Root ще в 1922 р., приблизно тоді, коли було отримано інсулін, вперше припустили цей зв'язок [12].

Нині проблема КП особливо актуальна, адже ми можемо спостерігати за тенденцією покращення стану та доступності медичної допомоги, відкриття нових методів лікування, збільшення виживання пацієнтів з інфарктом міокарда та інсультом, а разом із цим зростання середньої тривалості життя, збільшення частки людей похилого віку в усіх країнах, збільшення кількості хворих з КП та деменцією [13]. За оцінками Світового Банку, частка населення Землі після 65 років станом на 2020 р. становить близько 9,3 % [14].

За оцінками ВООЗ, у світі налічується близько 50 млн людей з деменцією. За прогнозами, загальна кількість людей з деменцією становитиме близько 82 млн до 2030 р. та 152 млн — до 2050 р. [15].

Серед факторів ризику розвитку КП і деменції варто відмітити такі: вік пацієнта, ССЗ (артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, дисліпідемія), генетична схильність, наявність порушень обміну речовин (цукровий діабет, ожиріння, захворювання щитоподібної залози, печінки, нирок, дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти), куріння, надмірне споживання алкоголю, прийом деяких лікарських препаратів (холінолітики, трициклічні антидепресанти, нейролептики, бензодіазепіни, деякі антигіпертензивні препарати, напри-

клад, клонідин, неселективні бета-блокатори) [16, 17].

У Роттердамському дослідженні було визначено збільшення ризику розвитку деменції вдвічі у пацієнтів з ЦД без інсулінотерапії та у 4,3 раза у пацієнтів на інсулінотерапії. Причому у хворих на ЦД прояви КП маніфестували в більш молодому віці. На додаток, ожиріння та гіперхолестеринемія, які часто є супровідними станами ЦД, у молодому та середньому віці збільшують цей ризик у 2 та 1,5 рази відповідно, а найвищий ризик розвитку деменції є у хворих з поєднанням ЦД й артеріальної гіпертензії [1, 18–23].

Є суперечливі дані щодо початку розвитку КП у пацієнтів з ЦД. Вважається, що ЦД тривалістю менше 10 років не призводить до значних порушень когнітивних функцій (КФ), проте варто враховувати, що від початку захворювання і до встановлення діагнозу може минути не один рік [7]. Однак, на думку деяких авторів, зниження КФ починається вже на стадії предіабету, тобто порушення толерантності до вуглеводів, і з часом тільки прогресує [19].

Загальновідомо, що під КФ розуміють найбільш складні функції головного мозку, за допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу та взаємодії з ним. До КФ належать:

— сприйняття (гнозис) — здатність до розпізнавання інформації, що надходить від органів чуття;

— пам'ять — здатність запам'ятовувати, зберігати та багаторазово відтворювати за свою інформацію;

— праксис — здатність набувати, зберігати та виконувати складні рухові акти;

— мова — здатність до вербальної комунікації, яка включає в себе розуміння звертання, розуміння та висловлювання думок за допомогою слів, читання, письмо;

— інтелект — здатність аналізувати інформацію, виявляти подібності та відмінності, робити узагальнення;

— увага — здатність підтримувати оптимальний для розумової діяльності рівень психічної активності;

— керуючі функції — здатність керувати своєю пізнавальною діяльністю та поведінкою, у тому числі ставити перед собою завдання та цілі, контролювати їхнє виконання [13, 24].

При зниженні КФ у порівнянні з початковим рівнем, тобто розвитком когнітивного дефіциту (погіршення порівняно з індивідуальною нормою однієї або кількох КФ: пам'яті, праксису, гнозису, мови, виконавчих функцій, уваги), можна стверджувати про наявність у пацієнта КП різного ступеня тяжкості [22].

Механізми, що лежать в основі розвитку КП у пацієнтів з ЦД 2-го типу дуже різноманітні. До найбільш важливих варто зарахувати: порушення нейрогенезу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, системні запальні реакції, гіпер- та гіпоглікемію, інсулінорезистентність, дисфункцію судин мікроциркуляторного русла та підвищення рівня глюкокортикостероїдів [25].

При розвитку КП пацієнти починають скаржитися на підвищену забудькуватість, стомлюваність і виникнення певних труднощів при здійсненні інтелектуальної діяльності, зниження концентрації уваги тощо [6]. Це також може відігравати значну роль у перебі-



гу ЦД, тому що впливає на поведінку хворих. Такі пацієнти гірше контролюють своє самопочуття, забувають приймати препарати, можуть помилитися з підбором дози інсуліну, рідше проводять самоконтроль глікемії, можуть пропускати прийоми їжі, у них знижений комплаєнс та ін. Це призводить до погіршення глікемічного контролю і, як наслідок, до розвитку і прогресування ускладнень [23, 26].

Діагностика КП ґрунтується на даних клінічного, інструментального, нейровізуалізаційного (КТ, МРТ головного мозку) і лабораторних методів дослідження [13, 16].

Напевно, найпростішим методом визначення КФ є використання шкал: короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), тесту КП, що складається з 6 пунктів (6-CIT), оцінки КФ лікарем загальної практики (GPCOG), 7-хвилинного скринінгу, батареї лобної дисфункції (FAB), тесту малювання годинника тощо. За допомогою цих шкал можна визначити ступінь тяжкості КП, які можуть бути легкими, помірними та вираженими (деменція).

1. Для легкого ступеня КП характерний мінімальний когнітивний дефіцит, що проявляється певним зниженням концентрації уваги, пам'яті та швидкою втомлюваністю після розумової діяльності.

2. При помірному ступені КП пацієнти можуть періодично плутатись у часі та просторі, допускають помилки при виконанні двоскладових інструкцій, відмічається помірно зниження оперативної пам'яті.

3. Для деменції (виражений ступінь КП) характерні порушення пам'яті та інтелекту різного ступеня тяжкості, що поєднуються з різним ступенем соціальної дезадаптації [27].

Крім цього, необхідно обов'язково з'ясувати, які препарати пацієнт приймає, щоб виключити їхній вплив на КФ.

Оскільки ЦД — складне захворювання, що вражає багато органів і систем організму, його лікуванням повинні займатися лікарі різних спеціальностей. Мультидисциплінарна команда складається з сімейного лікаря, ендокринолога, кардіолога, невролога, нефролога, офтальмолога, хірурга, психотерапевта.

Терапія ЦД є комплексною та складається з медикаментозного (цукрознижувальні препарати та хірургічні методи лікування) і немедикаментозного (зміна способу життя, правильне харчування, фізична активність тощо) підходів, які доповнюють один одного, а не є взаємозамінними. На жаль, більшість лікарів і пацієнтів основну увагу приділяють лише медикаментозному лікуванню, хоча немедикаментозне є фундаментом для успішної терапії та контролю за ЦД.

Ще одним дуже важливим підходом до успішного лікування пацієнтів є навчання. Причому воно повинно здійснюватися на всіх етапах лікування, починаючи зі встановлення діагнозу, і тривати протягом усього життя у зв'язку з прогресуючим характером захворювання та розвитком ускладнень.

Низький рівень обізнаності щодо свого захворювання серед пацієнтів залишається великою проблемою. Низька поінформованість щодо ЦД негативно впливає на результати лікування. Адже знання є необхідною умовою для кращого дотримання режиму медикаментозної та немедикаментозної терапії. У багатьох дослідженнях, проведених на території Центральної Азії, вияв-

лено, що понад 50 % хворих з ЦД мали низький рівень обізнаності щодо свого захворювання та не знали про важливість самоконтролю [11, 28]. На жаль, навіть досвідчені «діабетики» іноді не знають елементарних речей, які стосуються хвороби, тому не можуть уникнути прогресування ускладнень, які вона викликає [3].

Сучасна терапія ЦД повинна бути спрямована на досягнення і підтримання цільового рівня глікемії крові; досягнення та підтримки цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності та холестерину; досягнення та підтримки цільового рівня артеріального тиску; первинну та вторинну профілактику порушень мозкового кровообігу. Сьогодні не існує препаратів, які б повністю вилікували або запобігли розвитку КП. Однак своєчасне й адекватне лікування ЦД і супровідних захворювань допоможе знизити ризик розвитку та прогресування цього та інших небезпечних ускладнень [9].

Таким чином, можна дійти висновку, що ЦД є одним з головних факторів ризику розвитку КП і деменції. Стрімке зростання захворюваності та смертності від ЦД і його ускладнень, що спостерігаються в останні десятиліття, потребують активного впливу на фактори ризику, пропаганду первинної та вторинної профілактики шляхом зміни способу життя, адекватного лікування та контролю захворювання, підвищення обізнаності населення і медичних працівників. Це дасть змогу підвищити якість і тривалість життя хворих, полегшити життя їхнім рідним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.



Ключові слова: цукровий діабет, когнітивні порушення, когнітивні функції, навчання пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Когнитивные нарушения при сахарном диабете / Сосина В. Б., Захаров В. В., Строков И. А., Вахнина Н. В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. № 9 (1). С. 90–5.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed, issue 2019. URL : Available from: <http://www.diabetesatlas.org>

3. Кочуєва М. М. Роль лікаря сімейної медицини в веденні пацієнтів з ЦД 2 типу. *Домс Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2020. № 4 (9). С. 26–9.

4. Асфандиярова Н. С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015. № 18 (4). С. 12–21.

5. Факторы риска развития сахарного диабета — как важный аспект хронических неинфекционных заболеваний / Турсунов Р. А. и др. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019. № 18 (2). С. 172–81.

6. МОЗ України [web-сторінка Internet]. У МОЗ розробляють механізм відшкодування вартості медичних виробів хворим на цукровий діабет. Режим доступу : <https://moz.gov.ua/article/news/u-moz-rozrob-ljajut-mehanizm-vidshkoduvannjavar-tosti-likiv-hvorim-na-cukrovij-diabet> (дата звернення: 06.10.2021)

7. WHO [Internet]. The top 10 causes of death. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: October 4, 2021

8. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

9. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу: наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. [Интернет]. Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text> (дата звернення: 06.10.2021)

10. Мишра О. А., Невольникова А. О., Тертыхая Е. А. Оценка качества гликемического контроля и управ-

ление сахарным диабетом: история, основные методы и клинические аспекты эффективного использования в реальной практике. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019. № 8 (4). С. 27–35. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14004

11. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review / Sami W., Ansari T., Butt N. S., Hamid M. R. *International Journal of Health Sciences*. 2017. Vol. 11 (2). P. 65–71.

12. Ковальчук В. В. Сосудистая когнитивная дисфункция на фоне сахарного диабета. Понимание особенностей этиопатогенеза — ключ к повышению эффективности терапии. *Нервные болезни*. 2020. № 3. С. 3–13. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12224

13. Мищенко Т. С. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). *Семейная медицина*. 2017. № 1. С. 21–25. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_6

14. The World Bank [Internet]. Population ages 65 and above (% of total population). Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> Accessed: October 4, 2021

15. WHO [Internet]. Деменція. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата звернення: 06.10.2021)

16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (Деменція), затверджений наказом МОЗ України від 19.07.2016 № 736 [Интернет] (дата звернення: 04.10.2021)

17. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противо-диабетических препаратов / Остроумова О. Д., Суркова Е. В., Ших Е. В. и др. *Сахарный диабет*. 2018. № 21 (4). С. 307–18. DOI: 10.14341/DM9660.

18. Сахарный диабет и когнитивные нарушения: современные представления о патогенезе и данные клинических исследований / Суркова Е. В., Танашян М. М., Беспалов А. И., Наминов А. В. *Терапевтический архив*. 2019. № 91 (10). С. 112–118. DOI: 10.26442/0040_3660.2019.10.000362

19. Жердьова Н. М. Когнітивні розлади у пацієнтів похилого віку, хворих на цукровий діабет 2 типу.

Здоров'я суспільства. 2017. № 6 (1/2). С. 49–52.

20. Association between Depressive Symptoms and Cognitive Function in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review / Danna S. M. et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (8). P. 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160809>

21. Diabetes mellitus and cognitive impairments / Saedi E., Gheini M. R., Faiz F., Arami M. A.. *World journal of diabetes*. 2016. Vol. 7 (17). P. 412. DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.412

22. Матвеева М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г. Ожирение и когнитивная дисфункция. *Ожирение и метаболизм*. 2016. № 13 (3). С. 3–8. <https://doi.org/10.14341/omet201633-8>

23. Munshi M. N., Medha N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40 (4). P. 461–7. DOI: 10.2337/dc16-1229

24. Диагностика и лечение нарушений когнитивных функций / Курушина О. В., Барулин А. Е., Рязанцева С. В., Сарай Р. С. *Вестник ВолГМУ*. 2014. № 3 (51). С. 136–9 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-narusheniy-kognitivnyh-funktsiy> (дата звернення: 04.10.2021)

25. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014. Vol. 9. P. 1011–19. DOI: 10.2147/CIA.S48926.

26. Перспективы когнитивной реабилитации пациентов с сахарным диабетом / Матвеева М. В. и др. *Ожирение и метаболизм*. 2016. № 13 (4). С. 3–7. DOI: 10.14341/OMET201633-7.

27. Гимоян Л. Г., Силванян Г. Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения. *Архивъ внутренней медицины*. 2013. № 2. С. 35–40.

28. Knowledge, attitude and practices on diabetes among Type 2 diabetic patients in Iran: A cross-sectional study / Mohammadi S., Karim N. A., Talib R. A., Amani R. *Science*. 2015. Vol. 3 (4). P. 520–4.

REFERENCES

1. Sosina VB, Zakharov VV, Strokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2017; 9(1):90-95. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-90-95>. (In Russian)



2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed, issue 2019. URL: <http://www.diabetesatlas.org>
3. Kochuieva MM. The role of the family doctor in the management of patients with type 2 diabetes. *Doms Diabet. Ozhirinnia. Metabolichnyi syndrom*. 2020;4(9):26-29. (In Ukrainian).
4. Asfandyiarova NS. Mortality from type 2 diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2015;18 (4):12-21. (In Russian).
5. Tursunov R, Sharypov Sh, Bandaev Y, Alyev S, Makhramov Z. Risk factors for the development of diabetes mellitus are an important aspect of chronic non-communicable diseases. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2019;18(2):172-181. (In Russian).
6. Ministry of Health of Ukraine. [Internet]. The Ministry of Health is developing a mechanism to reimburse the cost of medical devices for patients with diabetes. Available from : <https://moz.gov.ua/article/news/u-moz-rozroblajut-mehanizm-vidshkoduvannja-varostiliv-kiv-hvorim-na-cukrovij-diabet>. Accessed: October 6, 2021. (In Ukrainian).
7. WHO. [Internet]. The top 10 causes of death. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: October 4, 2021.
8. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization;2018. License:CC BY-NC-SA 3.0 IGO (In Russian).
9. About the statement and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care at a diabetes mellitus of 2 types: the order of the Ministry of Health of Ukraine № 1118 from 21.12.2012 [Internet]. Available from : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text> Accessed: October 6, 2021 (In Ukrainian).
10. Myshra OA, Nevolnikova AO, Tertychnaia EA. Assessing the quality of glycemic control and diabetes management: history, basic methods and clinical aspects of effective use in real practice. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;8 (4):27–35. DOI: 10. 24411/2304-9529-2019-14004 (In Russian)
11. Sami W., Ansari T., Butt N.S., Hamid M.R. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International Journal of Health Sciences*. 2017;11 (2): 65-71.
12. Kovalchuk VV. Vascular cognitive dysfunction in the presence of diabetes mellitus. Understanding the features of etiopathogenesis is the key to improving the effectiveness of therapy. *Nervnye bolezni*. 2020;(3):3-13. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12224. (In Russian)
13. Mishchenko TS. Cognitive impairments in the practice of a family doctor (relevance of the problem, risk factors, pathogenesis, treatment and prevention options). *Semeynaia meditsyna*. 2017;1:21-25. (In Russian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_6
14. The World Bank. [Internet]. Population ages 65 and above (% of total population). Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> Accessed: October 4, 2021.
15. WHO. [Internet]. Dementia. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Accessed: October 6, 2021. (In Ukrainian)
16. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) and palliative care (Dementia), approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 07/19/2016 № 736 [Internet]. Accessed: October 4, 2021. (In Ukrainian).
17. Ostroumova OD, Surkova EV, Shykh EV, Rebrova EV, Borysov MS. Cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Sakharnyy diabet*. 2018;21(4):307-318. DOI: 10.14341/DM9660. (In Russian).
18. Surkova EV, Tanashian MM, Bepalov AY, Namynov AV. Diabetes mellitus and cognitive impairment: current understanding of pathogenesis and data from clinical studies. *Terapevticheskiy arhiv*. 2019; 91(10):112–118. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000362. (In Russian).
19. Zherdova NM. Cognitive disorders in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Zdorovia suspilstva*. 2017;6(1/2):49-52. (In Ukrainian).
20. Danna SM, Graham E, Burns RJ, Deschknes SS, Schmitz N. Association between Depressive Symptoms and Cognitive Function in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(8):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160809>
21. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World journal of diabetes*. 2016;7(17):412. DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.412
22. Matveeva MV, SamoiloVA YuH, Zhukova NH. Obesity and Cognitive Dysfunction. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(3):3-8. <https://doi.org/10.14341/omet201633-8>. (In Russian).
23. Munshi MN, Medha N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-467. DOI: 10.2337/dc16-1229
24. Kurushyna OV, Barulyn AE, Riazantseva SV, Sarai RS. Diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Vestnik VoIGMU*. 2014; 3 (51):136-139. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-narusheniy-kognitivnyh-funktsiy> Accessed: October 4, 2021 (In Russian).
25. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1011-1019. DOI: 10.2147/CIA.S48926
26. Matveeva MV, SamoiloVA YuH, Zhukova NH et al. Prospects for the cognitive rehabilitation of patients with diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(4):3-7. DOI: 10.14341/OMET201633-7 (In Russian).
27. Hymoian LH, Sylvanian HH. Impaired cognitive functions: relevance of the problem, risk factors, opportunities for prevention and treatment. *Arhiv vnutrennej meditsiny*. 2013;2:35-40. (In Russian).
28. Mohammadi S, Karim NA, Talib RA, Amani R. Knowledge, attitude and practices on diabetes among Type 2 diabetic patients in Iran: A cross-sectional study. *Science*. 2015;3(4): 520-4.

Надійшла до редакції
08.10.2021 р.

Прийнята до друку 19.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
velichko_2007@ukr.net





УДК 616.33/341-003.747.81(048.8)

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-12

М. В. Дубковська, Т. М. Хіменко, О. В. Кочкар'юв, О. В. Федоренко

БЕЗОАР У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ПЕДІАТРА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК — СИНДРОМ РАПУНЦЕЛЬ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.33/341-003.747.81(048.8)

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-12

М. В. Дубковська, Т. М. Хіменко, О. В. Кочкар'юв, О. В. Федоренко

БЕЗОАР У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ І ПЕДІАТРА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК — СИНДРОМ РАПУНЦЕЛЬ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Метою роботи було підвищити обізнаність педіатрів і лікарів загальної практики щодо питань діагностики та менеджменту пацієнтів із безоарами. Представлено огляд літератури та описано клінічний випадок трихобезоара (синдром Рапунцель) у дівчинки-підлітка. Лікарі первинної ланки, з урахуванням факторів ризику та клінічних симптомів, можуть запідозрити формування безоара на ранніх етапах. У педіатричній практиці для виявлення безоара на етапі первинного діагностичного пошуку можна рекомендувати ультразвукове дослідження. «Золотим стандартом» верифікації та лікування неускладнених форм безоара є ендоскопічний метод. Підлітки, які протягом тривалого часу мають диспепсичні симптоми, алопецію, втрату маси тіла, особливо якщо це відбувається на фоні складних соціальних обставин або наявних психіатричних розладів, знаходяться в групі ризику розвитку трихобезоара, потребують ретельного обстеження та консультації психіатра.

Ключові слова: безоар, трихобезоар, синдром Рапунцель, сімейна медицина та педіатрія.

UDC 616.33/341-003.747.81(048.8)

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-12

M. V. Dubkovska, T. M. Khimenko, O. V. Kochkariov, O. V. Fedorenko

BEZOAR IN THE PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONER AND PEDIATRICIAN: CLINICAL CASE — RAPUNZEL SYNDROME

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Introduction. Bezoar is a cluster of foreign, inedible or difficult to digest objects in the digestive tract (especially in the stomach). Depending on the composition, there are: phytobezoars, trichobezoars, pharmacobezoars, lactobezoars. Patients may not have any symptoms for years, and their appearance is associated with an bezoar size enlargement, then there is abdominal pain, bloating, nausea and vomiting, a feeling of rapid satiety, anorexia and weight loss. The small bowel obstruction is the often cause of acute surgical pathology in the case of bezoar. It is important to pay attention to the peculiarities of the patient's behavior, halitosis, spotted alopecia.

The purpose of this publication was to raise the awareness of pediatricians and general practitioners in the diagnosis and management of patients with bezoars. The article presents a review of the literature and the clinical case of trichobezoar (Rapunzel syndrome) in a 14-year-old girl.

Conclusions. Bezoar, regardless of its nature, disrupts the function of the gastrointestinal tract and can cause acute surgical complications patients of all ages. General practitioners and pediatricians, taking into account the risk factors and clinical symptoms, may suspect bezoar formation in the early stages. In pediatric practice at the stage of primary diagnostic search, ultrasound can be recommended as a less invasive, but quite informative method. The "golden standard" for verification and treatment of uncomplicated forms of bezoar is the endoscopic method, regardless of age. Phytobezoars are less common in our region, but the processes of globalization, migration and increase in the diet of exotic fruits and vegetables may actualize this pathology. Adolescents, mostly girls who have long-term dyspeptic symptoms, alopecia, weight loss, especially if it occurs against the background of difficult social circumstances or pre-existing psychiatric disorders, are at risk of developing trichobezoar, so they need careful examination and consultation with a psychiatrist.

Key words: bezoar, trichobezoar (Rapunzel syndrome), general practice, pediatrics.



Вступ

Безоаром називається скупчення сторонніх, неїстівних або таких, що важко перетравлюються, об'єктів у травному тракті (насамперед у шлунку). Безоари діагностуються нечасто, тривалий час мають малосимптомний або навіть безсимптомний перебіг. Зазвичай виявляються випадково під час проведення різних методів візуалізації або у разі появи ускладнень.

Епідеміологія. При проведенні ендоскопічного дослідження частота виявлення безоарів становить близько 0,3 % [1]. За даними систематичних оглядів, до 5 % обструкцій тонкого кишечника також виникають на фоні цієї патології [1, 2].

Класифікація безоарів ґрунтується на особливостях їхнього складу:

1. Фітобезоари складаються з рослинних компонентів (волокон) та є найбільш поширеним видом безоарів. Діоспіробезоар — фітобезоар, який спричинений надмірним вживанням плодів хурми.

2. Трихобезоари складаються з проковтнутого волосся.

3. Фармакобезоари складаються з ліків.

4. Лактобезоар складається зі звурдженого молока (може стати причиною кишкової непрохідності у немовлят).

Крім того, безоари можуть складатися з багатьох інших речовин — цигаркового паперу, пенополістиролу, цементу, вінілових рукавичок [1–5].

Серед дорослого населення фітобезоари частіше виявляють у чоловіків 40–50 років, тимчасом як трихобезоари типові для жінок приблизно 20-річного віку, насамперед, з психічними розладами [2, 3].

Фактори ризику. Специфічність факторів ризику залежить від віку пацієнта, супровідних захворювань і навколишнього середовища. Нижче наведено узагальнений перелік станів, що частіше асоціюються з розвитком безоарів різного генезу:

1. Порушення моторно-евакуаторної функції та нормальної анатомії шлунка. Серед пацієнтів зі шлунковими безоарами 70–94 % мали хірургічні втручання на шлунку в минулому, 54–80 % — ваготомію та пілоропластику. Пацієнти з гастропарезом також мають підвищені шанси формування безоарів [1, 2, 5, 6].

2. Вживання в їжу таких плодів, як хурма та глід, у великих кількостях. Фітобезоари частіше трапляються в осінньо-зимовий період, коли дозрівають відповідні фрукти, та є характерни-

ми для деяких країн, як-от: Південна Корея, Японія, Ізраїль, Іспанія, Туреччина, Південно-Східна Америка. Описані спорадичні випадки кишкової непрохідності у дітей на фоні вживання недостатньо провареного супу з бобових, проковтнутого насіння тощо [4, 5].

3. Вживання ліків, які мають оболонку, що не розчиняється у шлунку (наприклад, ніфедипіну з пролонгованим вивільненням, теофіліну, аспірину з ентеросолюбильним покриттям, альгілату натрію та сукральфату) [1, 2].

4. Психічні розлади. Більшість пацієнтів з трихобезоарами мають психічні розлади: трихотиломанію (стан, при якому пацієнт вириває волосся на голові та інших ділянках тіла) та трихофагію (поїдання волосся). Відомо, що пацієнти рідко вживають чужорідне волосся, переважно ковтають своє. У невеликої кількості пацієнтів — близько 1 % — може розвинутися трихобезоар [3, 7].

5. Вигодовування дітей перших місяців життя неадаптованими молочними сумішами та тваринним молоком супроводжується ризиком розвитку лактобезоара, особливо у передчасно народжених дітей та на фоні зневоднення. Останніми десятиліттями частота цих безоарів значно знизилась у зв'язку з впровадженням високоадаптованих молочних сумішей для вигодовування немовлят [1, 4, 8].

Клінічні прояви. Пацієнти можуть не мати будь-яких симптомів роками, а їхня поява пов'язана зі збільшенням розміру безоара.

Найчастіше визначаються абдомінальний біль, здуття живота, нудота та блювання, відчуття швидкого насичення, анорексія та втрата маси тіла. Шлунково-кишкова кровотеча внаслідок виразок слизової оболонки шлунка здебільшого спостерігається у пацієнтів з операціями в анамнезі.

Незважаючи на той факт, що безоари можуть досягати великих розмірів, обструкція шлунка виникає досить рідко. Причиною гострої хірургічної патології частіше стає порушення прохідності тонкої кишки.

До рідкісних ускладнень також належать гострий панкреатит, інвагінація, перитоніт, механічна жовтяниця та емфізема шлунка.

Оскільки всмоктування порушене, можуть розвинути ентеропатія з втратою білка, дефіцит заліза та мегалобластна анемія.

Дуже важливий збір анамнезу, який включатиме уточнювальні питання стосовно особливостей поведінки пацієнта (у тому числі вживання волосся та інших неїстівних предметів). Галітоз (неприємний запах з рота) та плямиста



алопеція можуть бути добрими підказками [1, 2, 4–6, 9, 10].

Діагностика. Безоари нерідко стають випадковою знахідкою при використанні методів візуалізації. Рентгенологічне дослідження без барію та з барієм, ультразвукове дослідження або комп'ютерна томографія найчастіше дають змогу визначити безоар.

Ультразвукове дослідження демонструє масу з гіперехогенним чітким контуром і вираженою акустичною тінню. Цей метод є малоінвазивним, доступним та досить інформативним, особливо в педіатричній практиці [8, 11–13].

При оглядовій рентгенографії черевної порожнини безоар виглядає як щільна однорідна або неоднорідна маса, що вільно флотує на межі повітря та рідини з ознаками або без ознак кишкової непрохідності. Однак інформативність тільки оглядової рентгенографії для виявлення безоарів досить низька — близько 10–18 %. Рентгеноскопичне дослідження з барієм дає можливість виявити не зв'язаний зі стінками рухливий дефект наповнення з неоднорідною, строкатою структурою. Фітобезоари зазвичай непроникні для барію, тимчасом як трихобезоари абсорбують його. Комп'ютерна томографія дозволяє визначити неоднорідну щільність безоара за рахунок наявності повітря в його структурі [11–13].

«Золотим стандартом» діагностики та верифікації безоарів є ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Розмір та положення безоара визначають обсяг втручання [1–3].

Менеджмент. Оптимальна стратегія ведення досі суперечлива внаслідок відсутності достатньої кількості досліджень та, насамперед, залежить від віку пацієнта, складу безоара та наявності гострих хірургічних ускладнень. Але у разі виявлення безоара його потрібно видалити, щоб запобігти можливим ускладненням. Використовують ендоскопічні, хірургічні та хімічні методи видалення безоарів [6, 7, 9, 14, 15].

Ендоскопічне вилучення безоара включає його фрагментацію струменем води та прямим вилученням фрагментів через канал ендоскопа завширшки 6 мм. Фрагменти безоара можна вилучати, але можна і дозволити їм пройти далі через шлунково-кишковий тракт. Якщо розмір безоара більше 20 см, видалити його ендоскопічним методом практично неможливо, тому необхідна гастротомія/ентеротомія [2].

У пацієнтів з фітобезоарами невеликих або середніх розмірів можливе проведення хімічного розчинення. Перевагами методу є не-

інвазивність і невелика вартість. Недолік методу — частково розчинені безоари можуть спровокувати обструкцію тонкої кишки протягом наступних 6 тиж.

Близько 20 % пацієнтів мають рецидиви безоарів. Лікування полягає у видаленні маси та подальшій психіатричній допомозі [1, 2, 5].

Мета цієї публікації — підвищити обізнаність педіатрів і лікарів загальної практики з питань діагностики та менеджменту пацієнтів із безоарами.

Клінічний випадок. Дівчинку 14 років доправлено бригадою екстреної медичної допомоги до приймального відділення БМЦ «Університетська клініка № 1» зі скаргами на нападоподібний інтенсивний біль у животі, нудоту, запори. Болі у животі спостерігалися протягом приблизно 3 міс., помірної інтенсивності, але останні дві доби стали більш вираженими.

Об'єктивне обстеження: при пальпації живіт твердий, помірно болючий. Періодично дитина скаржиться на нападоподібний біль.

Проведено УЗД органів черевної порожнини на апараті експертного класу Esaote My Lab Seven з використанням конвексного датчика AC 2541 (рис. 1) та лінійного датчика SL 1543 (рис. 2). Сканування утруднене внаслідок великого акустичного затемнення від об'єкта, який розташований в епігастрії та має чітку гіперехогенну межу. При скануванні мезо- та гіпогастрію візуалізуються дилатовані відділи ободової кишки з різко ослабленою перистальтикою.

При проведенні оглядової рентгенографії органів черевної порожнини визначається значно збільшений у розмірах шлунок, виповнений

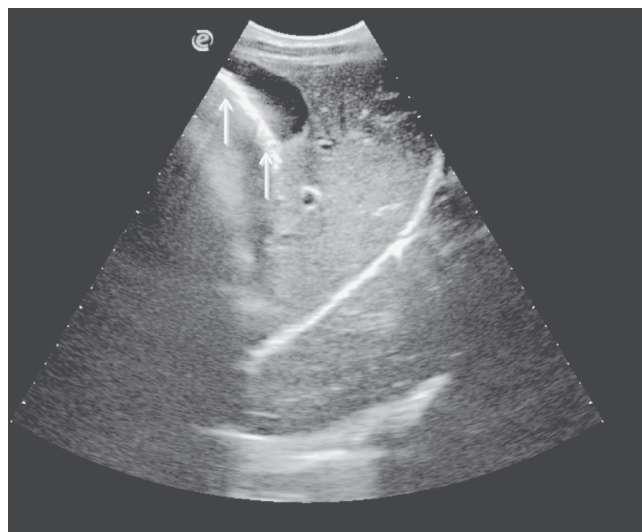


Рис. 1. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (конвексний датчик). Стрілками вказані межі ймовірного стороннього об'єкта, який дає значне акустичне затемнення

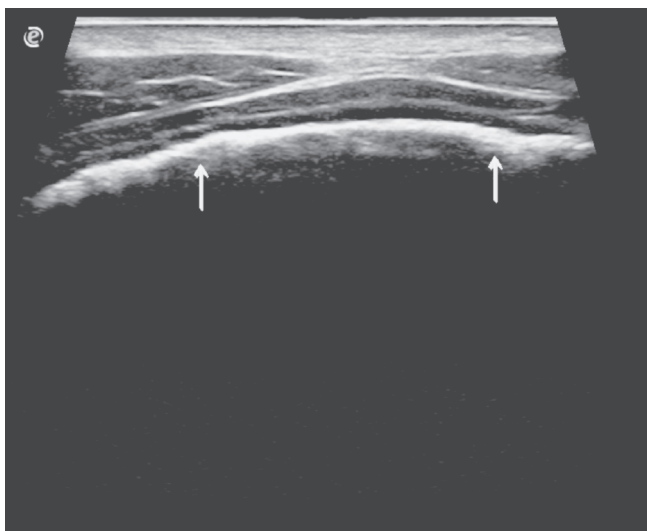


Рис. 2. Стрілками вказані межі ймовірного стороннього об'єкта, який дає значне акустичне затемнення (лінійний датчик)

неоднорідною структурою, що повторює контури порожнини, зменшення розмірів газового пухирця, а також ознаки часткової тонкокишкової непрохідності з наявністю чаш Клойбера в дванадцятипалій та клубовій кишках, дилатована ободова кишка (рис. 3).

За результатами УЗД та рентгенологічного дослідження були виявлені ознаки кишкової непрохідності на фоні присутності стороннього тіла у шлунку та кишечнику, пацієнтка переведена до хірургічного відділення ООДКЛ м. Одеси. За результатами ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту, у шлунку виявлений великих розмірів сторонній об'єкт — трихобезоар. При спробі вилучити його за допомогою фрагментації на дрібні частини виявилось, що безоар настільки твердий, що розділити його на частини не є можливим. Було прийнято рішення видаляти безоар шляхом ентеротомії по великій кривизні шлунка (рис. 4). Після оперативного втручання пацієнтку було переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії ООДКЛ. Виписана у задовільному стані, направлена на консультацію до лікаря-психіатра дитячого з метою профілактики рецидиву захворювання.

Дискусія. Безоар є доволі рідкісним мультифакторним захворюванням, часто з малосимптомним початком, відсутністю специфічних скарг і клінічних проявів. Проте ризик появи гострої хірургічної патології, що супроводжується більш інвазивною тактикою лікування, потребує включення безоара до переліку нозологій, що розглядаються під час проведення диференційного діагнозу. Тому наявність протягом тривалого часу таких симптомів, як здуття

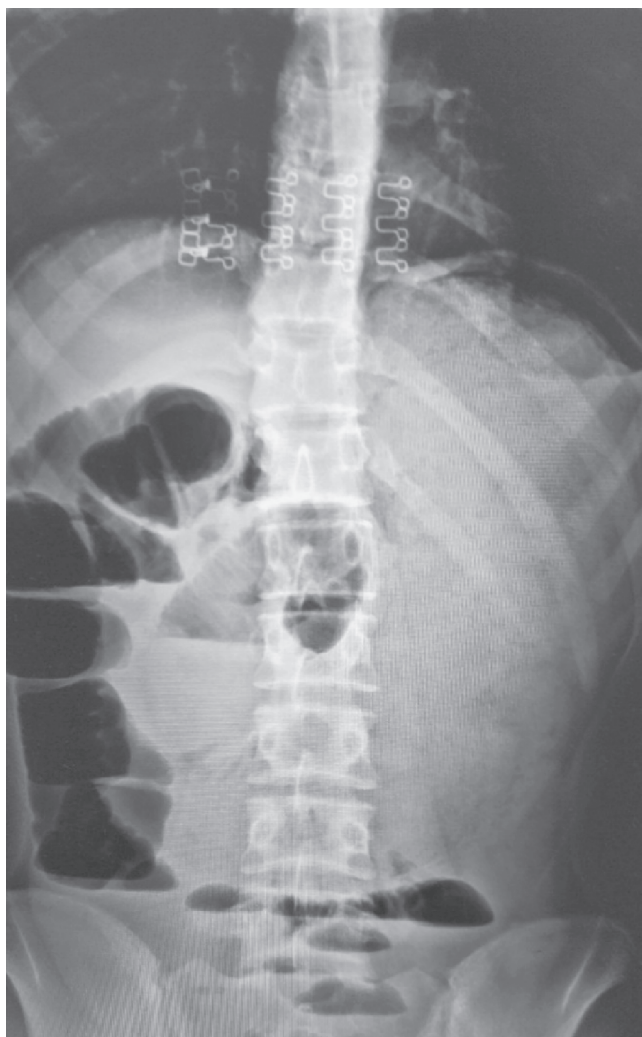


Рис. 3. Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини. Часткова тонкокишкова непрохідність, чаші Клойбера в дванадцятипалій та клубовій кишках, дилатована ободова кишка

живота, нудота, відчуття переповнення в ділянці шлунка, періодичні переймоподібні болі в животі, запор, галітоз, втрата маси тіла, алопеція, що не можна пояснити іншим захворюванням та/або не зникають під час стандарт-



Рис. 4. Вилучений зі шлунка трихобезоар

ного лікування, потребують додаткового обстеження та виключення наявності безоара [1, 2, 4, 18].

Труднощі діагностики безоарів пов'язані, насамперед, з невеликою кількістю часу для комунікації з пацієнтом та відсутністю специфічних симптомів тривалий час. Нерідко до поїдання волосся пацієнтів спонукають тяжкий психоемоційний стан та депресія, які залишаються непомітними або ігноруються пацієнтом, родичами та медичними працівниками. Формування безоара може тривати роками, отже, пальпація живота під час запланованого візиту до педіатра може допомогти визначити ще невеликих розмірів безоар у вигляді щільної маси у пацієнтів групи ризику.

Наведений вище клінічний випадок демонструє ситуацію, коли в дитини протягом щонайменше двох місяців були відповідні скарги, але в результаті соціальних обставин батьки не зверталися за допомогою. При зборі даних анамнезу було виявлено, що диспепсичні симптоми в дівчинки спостерігалися досить довго. Крім того, була наявна психологічна травма, яка могла спровокувати трихофагію.

При першій зустрічі з цією пацієнткою були помітні її скутість, відсутність бажання розмовляти та відповідати на запитання лікаря. Уважне ставлення, спокійна атмосфера, пояснення, що саме робитиме лікар, дали змогу їй бути більш розкутою під час загального обстеження та проведення досліджень. Скарги були пов'язані, насамперед, з нападами болю у животі. Під час пальпації живота виявлено масивне затвердіння в ділянці передньої черевної стінки, переважно в епі-, мезогастрії та по лівому фланку черевної стінки. Такий ефект зумовлений саме наявністю стороннього об'єкта в порожнині шлунка.

Надалі було призначено УЗД черевної порожнини, яке є неінвазивним методом і допомагає визначити подальшу тактику ведення пацієнта [1, 8, 11, 12]. Рентгенографія черевної порожнини та ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту допомогли уточнити діагноз.

У дівчинки було виявлено рідкісний вид трихобезоарів — **синдром Рапунцель**, який частіше зустрічається серед дівчат-підлітків і молодих жінок [3, 7]. У такому випадку щільний клубок волосся продовжується у тонкий кишечник у вигляді довгої нитки, а в дуже рідкісних випадках може досягати навіть товстого кишечнику. Синдром розвивається внаслідок довготривалої трихофагії — заковтування волосся

або волокон різної довжини. З 1968 р. в літературі описано приблизно 64 випадки цього синдрому. Свою назву він дістав на честь дівчини з довгим волоссям із казки братів Гримм 1812 р. [3, 7].

Варіації трихобезоара залежно від його розташування такі:

- шлунковий з хвостом, який дістається ілеоцекального сполучення;
- шлунковий з хвостом, який доходить до порожньої кишки або навіть далі;
- трихобезоар будь-якого розміру, який може викликати кишкову непрохідність.

Трихобезоари формуються, якщо пасма волосся вислизують від перистальтичного руху та залишаються у складках слизової оболонки шлунка. Припускається, що розташування трихобезоарів саме у шлунку пов'язане із захопленням волосся/волокон воротарем та ефектом «перемішування» у просвіті, яке сприяє заплутуванню волосся [3]. У міру накопичення, під впливом перистальтичної хвилі, волосся формує клубок. Коли він стає занадто великим і не може самостійно залишити шлунок, це може призводити до атонії цього органа. Пасма волосся стають усе більш сплутаними, набирають форми шлунка й твердіють.

Безоар має блискучу поверхню через слиз, що його вкриває. Довготривале перебування у шлунку та ферментація надають безоару, а нерідко й диханню пацієнта, гнилісний неприємний запах. Кислотний вміст шлунка денатурує білок волосся та надає безоару чорного відтінку [3].

Висновки

1. Безоар найчастіше діагностується запізно, коли він стає причиною гострої кишкової непрохідності, тому рання діагностика значно зменшує інвазивність подальшого лікування та ризику для пацієнта.
2. Саме лікарі первинної ланки (лікарі загальної практики, педіатри), з урахуванням факторів ризику та клінічних симптомів, можуть запідозрити формування безоара на ранніх етапах та, відповідно, зменшити ризик великого за обсягом хірургічного втручання.
3. У педіатричній практиці на етапі первинного діагностичного пошуку можна рекомендувати УЗД як менш інвазивний, але достатньо інформативний метод, тому потрібно підвищувати настороженість лікарів УЗ-діагностики та радіологів щодо розпізнавання характерних рис безоара.
4. Уваги лікаря потребують підлітки, здебільшого дівчата, які протягом тривалого часу ма-



ють диспепсичні симптоми, алопецію, втрату маси тіла, особливо якщо це відбувається на фоні складних соціальних обставин або наявних психіатричних розладів. Ці пацієнти мають досить високий ризик розвитку трихобезоара, тому потребують ретельного обстеження та консультації психіатра.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: безоар, трихобезоар, синдром Рапунцель, сімейна медицина та педіатрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars / Iwamuro M. et al. *World J Gastrointest Endosc* 2015 April 16. Vol. 7(4). P. 336–345 DOI:10.4253/wjge.v7.i4.336
2. Clinical Features, Risk Factors, and Endoscopic Treatment of Bezoars: A Retrospective Analysis from a Single Center in Northern China / Lin-na Liu* et al. *Med Sci Monit* 2020. Vol. 26. P. e926539 DOI:10.12659/MSM.926539
3. Gonuguntla V., Joshi D. Rapunzel Syndrome: A Comprehensive Review of an Unusual Case of Trichobezoar. *Clin. Med. Res.* 2009 Sep. Vol. 7(3). P. 99–102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757434/>
4. An unusual cause of small bowel obstruction in children: lentil soup bezoar / Plataras C. et al. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-203316
5. Gastrointestinal Seed Bezoars: A systematic Review of Case Reports and Case series / Manatakis D. K. et al. *Cureus.* 2019. Vol. 11 (5). P. e4686. DOI: 10.7759/cureus.4686.
6. Risk factors, endoscopic findings, and treatments in upper gastrointestinal bezoars: multi-center experience in Iran / Hemmasi G. R. et al. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2021. Vol. 14(2). P. 160–4
7. The surgical management of Rapunzel syndrome: a case series and literature review / Fallon S. C. et al. *J Pediatr Surg.* 2013. Vol. 48. P. 830.
8. Clinical outcomes associated with treatment modalities for gastrointestinal bezoars / Park S. E. et al. *Gut Liver.* 2014. Vol. 8. P. 400.
9. Hu X., Zhang R. Y., Liu W. H. A novel endoscopic treatment for giant gastric bezoars: guidewire-based seesaw-type fragmentation using a specific bezoaratom kit. *Endoscopy.* 2020. Vol. 52. P. E146.
10. Pharmacobezoar-a rare case presented as gastric outlet obstruction / Jain S. A. et al. *J Surg Case Rep.* 2018. Vol. 2018. P. rjy116.
11. Small Bowel Obstruction Secondary to a Metamucil Bezoar: Case Report and Review of the Literature / Abou Azar S., Wehbe M. R., Jamali S., Hallal A. *Case Rep Surg.* 2017. Vol. 2017. P. 2702896.
12. Gaillard, F., Saber, M. Bezoar. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 13 Oct 2021). Available at : <https://radiopaedia.org/articles/987>
13. Ripollés T. Gastrointestinal Bezoars Sonographic and CT Characteristics. *American Journal of Roentgenology.* 2001. Vol. 177. P. 65-69. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770065
14. Prediction of Small Bowel Obstruction Caused by Bezoars Using Risk Factor Categories on Multidetector Computed Tomographic Findings / Lian-qin Kuang et al. *BioMed Research International Volume* 2016, Article ID 6569103, 9 pages. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6569103>

15. A non-occlusive bezoar of caecum in a 7-year-old child: ultrasound detection and multimodality imaging management / Marilina A. et al. *J Ultrasound.* 2016. Vol. 19. P. 223–6 DOI 10. 1007/s40477-015-0165-2

REFERENCES

1. Iwamuro M et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc* 2015 April 16;7(4):336-345 DOI:10.4253/wjge.v7.i4.336
2. Lin-na Liu* et al. Clinical Features, Risk Factors, and Endoscopic Treatment of Bezoars: A Retrospective Analysis from a Single Center in Northern China. *Med Sci Monit* 2020;26:e926539 DOI:10.12659/MSM.926539
3. Gonuguntla V, Joshi D Rapunzel Syndrome: A Comprehensive Review of an Unusual Case of Trichobezoar. *Clin. Med. Res.* 2009 Sep;7(3):99-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757434/>
4. Plataras C et al. An unusual cause of small bowel obstruction in children: lentil soup bezoar. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-203316
5. Manatakis DK et al. Gastrointestinal Seed Bezoars: A systematic Review of Case Reports and Case series. *Cureus.* 2019;11(5):e4686. DOI 10.7759/cureus.4686
6. Hemmasi GR et al. Risk factors, endoscopic findings, and treatments in upper gastrointestinal bezoars: multi-center experience in Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2021;14(2):160-164
7. Fallon SC, Slater BJ, Larimer EL, et al. The surgical management of Rapunzel syndrome: a case series and literature review. *J Pediatr Surg* 2013;48:830.
8. Park SE, Ahn JY, Jung HY, et al. Clinical outcomes associated with treatment modalities for gastrointestinal bezoars. *Gut Liver.* 2014;8:400.
9. Hu X, Zhang RY, Liu WH. A novel endoscopic treatment for giant gastric bezoars: guidewire-based seesaw-type fragmentation using a specific bezoaratom kit. *Endoscopy.* 2020;52:E146.
10. Jain SA, Agarwal L, Khyalia A, et al. Pharmacobezoar-a rare case presented as gastric outlet obstruction. *J Surg Case Rep.* 2018;2018:rjy116.
11. Abou Azar S, Wehbe MR, Jamali S, Hallal A. Small Bowel Obstruction Secondary to a Metamucil Bezoar: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Surg* 2017;2017:2702896.
12. Gaillard F, Saber M. Bezoar. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 13 Oct 2021). Available at: <https://radiopaedia.org/articles/987>
13. Ripollés T. Gastrointestinal Bezoars Sonographic and CT Characteristics. *American Journal of Roentgenology.* 2001;177:65-69. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770065
14. Lian-qin Kuang et al. Prediction of Small Bowel Obstruction Caused by Bezoars Using Risk Factor Categories on Multidetector Computed Tomographic Findings. *BioMed Research International Volume* 2016, Article ID 6569103, 9 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6569103>
15. Marilina A et al. A non-occlusive bezoar of caecum in a 7-year-old child: ultrasound detection and multimodality imaging management. *J Ultrasound* 2016;19:223-226. DOI: 10.1007/s40477-015-0165-2

Надійшла до редакції 04.11.2021 р.

Прийнята до друку 10.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування akochkarev@gmail.com



В. М. Назарян, В. І. Величко, В. І. Синенко, С. Ф. Коваленко

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ПАЦІЄНТ ІЗ БОЛЕМ У ПЛЕЧІ НА ПРИЙОМІ У СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК [616-07:616-08:615.8](616.7)
DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-13

В. М. Назарян, В. І. Величко, В. І. Синенко, С. Ф. Коваленко

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ПАЦІЄНТ З БОЛЕМ У ПЛЕЧІ НА ПРИЙОМІ У СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Біль у плечі — один із найчастіших проявів м'язово-скелетного болю з поширеністю серед населення від 7 до 26 %. Найбільш поширена патологія, яка вражає плечовий суглоб, — синдром ротаторної манжети. Основним напрямом лікування є щадний режим і прийом нестероїдних протизапальних засобів, проте застосування останніх не завжди можливе. Нами було проведено лікування пацієнта із синдромом ротаторної манжети шляхом ін'єкційного введення в уражені структури аутологічної плазми й отримано позитивні результати. На нашу думку, доцільно розглядати цю методику в лікуванні даної патології як допоміжний метод, так і окремо у разі неможливості призначення основної терапії.

Ключові слова: біль у плечі, плечовий суглоб, синдром ротаторної манжети, аутологічна плазма.

UDC [616-07:616-08:615.8](616.7)
DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-13

V. M. Nazarian, V. I. Velychko, V. I. Synenko, S. F. Kovalenko

CASE STUDY: MANAGEMENT OF PATIENT WITH SHOULDER PAIN BY GENERAL PRACTITIONER

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Shoulder pain is one of the most common presentations of musculoskeletal pain with population prevalence of between 7 and 26%. The most common pathology that affects the shoulder joint is rotator cuff syndrome. The most important aspects in the management of patient with shoulder pain by general practitioner are to ensure an accurate diagnosis and to start the appropriate treatment on time. The main direction of rotator cuff syndrome treatment includes a period of rest from the exacerbating activity and taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In some cases the use of the NSAIDs is not possible, so we decided to suggest an alternative non-pharmacological method of treatment. We treated a patient with rotator cuff syndrome by injections of autologous plasma into the affected muscles and projections of entheses that were involved in the pathological process. We obtained positive results. The shoulder pain had been reduced, mobility and movement had been improved after a course of autologous plasma injections. In our opinion, it is expedient to consider such treatment of the rotator cuff syndrome both as an additional method and separately in case of impossibility of prescribing the main therapy.

Key words: shoulder pain, shoulder joint, rotator cuff syndrome, autologous plasma.

Біль у плечі є одним із найчастіших проявів м'язово-скелетного болю з поширеністю серед населення від 7 до 26 %. Загальний прогноз щодо болю в плечі дуже мінливий: 40 % пацієнтів повідомляють про постійний біль через 1 рік після консультації з лікарем первинної медичної допомоги [1]. Постійний біль, який турбує пацієнтів не тільки протягом дня, а й під час сну, часто не-

можливість виконувати навіть найпростіші дії хворою кінцівкою значно погіршують їхню працездатність та якість життя.

Більшість проблем плечового суглоба в працездатному віці мають походження з ротаційної манжети. Найбільш поширеною патологією, що вражає ділянку плечового суглоба, є синдром ротаційної манжети, до якого входить тенди-

ніт ротаційної манжети. Основною лікування є призначення щадного режиму для хворої кінцівки та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). При тривалих запальних процесах застосовують ін'єкції глюкокортикоїдів [2, 3].

Зважаючи на низку побічних ефектів і протипоказань до застосування НПЗП та глюкокортикоїдів, вважаємо за доцільне розглянути можливість використання методу лікування пацієнта з синдро-



мом ротаційної манжети за допомогою аутологічної плазми [4].

Наводимо клінічний випадок лікування хворого з болем у плечі.

Пацієнт Б., 65 років, двічі звертався по медичну допомогу щодо ушкодження лівого плечового суглоба. Перша консультація відбулась у жовтні 2017 р. Хворого турбував біль у лівому плечовому суглобі під час рухів, а також уночі під час сну, особливо на хворій стороні, з іррадіацією до середини плеча, навколо ділянки прикріплення дельтоподібного м'язу; також відмічалось зменшення обсягу рухів у хворій кінцівці.

У пацієнта детально зібрано анамнез життя та захворювання. Виключено тяжку соматичну патологію, а також травму кінцівки, можливі інфекційні та онкологічні причини ураження суглоба. З анамнезу відомо: пацієнт хворіє близько двох тижнів. Дебют захворювання пов'язує з надмірним напруженням кінцівки, після чого з'явилися та поступово прогресували протягом тижня вищевказані скарги. Коли біль став досить сильним, хворий самостійно почав лікування ін'єкційною формою диклофенаку, проте за 5 днів відмічалося лише незначне зменшення больового синдрому. Через відсутність значного покращення стану та виразковий анамнез пацієнт не бажав продовжувати терапію протизапальними засобами, тому звернувся по допомогу.

При обстеженні лівого плечового суглоба візуально не відмічено змін (суглоб не набряклий, не деформований, шкіра не гіперемована). При

пальпації відмічалася болісність за ходом надостного та підостного м'язів, а також у точках прикріплення до кістки сухожилків цих м'язів (ентезисах) та підлопаткового й малого круглого м'язів. Для визначення обсягу активних рухів без виникнення болю використовували гоніометр. При спробі підняти руку вгору у фронтальній площині біль виникав при куті 75°, при відведенні — 70°, відмічалася виражена болісність при зовнішній ротації. Проводили також тест з рухом через опір, при якому було підтверджено залучення у процес надостного та підостного м'язів.

Для оцінки інтенсивності больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу болю. Пацієнт оцінював біль як дуже сильний, що відповідало 8 балам. Також відзначено виражене зниження якості життя, що було підтверджено за допомогою опитувальника SF-36.

У результаті проведеного обстеження встановлено діагноз синдрому ротаційної манжети. Передусім пацієнту була надана інформація щодо можливих причин розвитку даної патології. Після виключення алергії на гепарин, декомпенсованої соматичної патології, гострої інфекційної патології, наявності активних кровотеч або схильності до них пацієнту було запропоновано й отримано його згоду на лікування аутологічною плазмою (АП) шляхом її ін'єкційного введення в уражені м'язи та проєкції ентезисів, залучених у патологічний процес.

Загалом проведено три процедури плазмотерапії з інтервалами у 7 днів. У пацієнта

брали венозну кров у спеціальну пробірку та використовували методику для отримання АП з концентрацією тромбоцитів (факторів росту, цитокінів, тромбоцитарних білків) відповідно до значення їхнього рівня у цільній крові — PPP (Platelet-poor Plasma), яка дозволяє зменшувати асептичне запалення та напруження м'язів на ураженій ділянці. Аутоплазму вводили внутрішньом'язово у надостний та підостний м'язи, а також у проєкції залучених у патологічний процес ентезисів ротаторів плеча, у яких виявляли болісність при пальпації.

Після першої процедури пацієнт відмічав поступове зменшення болю при рухах до 3 балів та його повну відсутність під час сну, а також збільшення обсягу рухів. Після другої процедури зберігався лише незначний дискомфорт при максимальному відведенні та підйомі руки. Після курсу з трьох процедур відмічалося повне відновлення рухів у хворій кінцівці та відсутність болю як при активних рухах, так і під час сну. Пацієнту нагадали про можливі причини розвитку синдрому ротаційної манжети та рекомендували уникати ситуацій, які можуть провокувати виникнення болю в плечовому суглобі.

На другу консультацію пацієнт звернувся через 4 міс. після першого звернення з приводу повторного виникнення проблеми з плечем. Хворого знову турбував біль у лівому плечі під час рухів та сну, особливо на хворій стороні, а також зменшення обсягу рухів у лівій верхній кінцівці. Виникнення даного стану пацієнт пов'язував із катанням на лижах тиж-



день тому. Після детального опитування та огляду пацієнта було підтверджено діагноз синдрому ротаційної манжети.

На момент огляду відмічалося зменшення обсягу безболісних рухів у хворій кінцівці: підйом угору у фронтальній площині — 70°, відведення — 75°, а також болісність при зовнішній ротації та заведенні за спину. За аналоговою шкалою болю було відмічено 7 балів.

Зважаючи на анамнез та скарги, установленний діагноз і побажання пацієнта щодо лікування даного стану за допомогою аутологічної плазми, було проведено процедуру ін'єкційного введення PRP в уражені структури. Після першої процедури пацієнт відмічав поступове, протягом 5 днів зменшення болю до повної його відсутності під час сну й активних рухів, біль турбував пацієнта тільки в ситуаціях з перевантаженням хворої кінцівки. Обсяг рухів повністю відновився. Через 10 днів після першої було проведено другу процедуру, в результаті чого больовий синдром більше не турбував пацієнта, рухи в кінцівці відновились у повному обсязі. Пацієнта було вдруге поінформовано про можливі причини повторного розвитку даної патології та рекомендовано звернутися за консультацією до інструктора ЛФК.

Протягом наступних трьох років і досі пацієнта не турбували болі та порушення функції лівого плечового суглоба.

Висновки

При зверненні до сімейного лікаря пацієнта з болем у плечі важливим є правильне встановлення діагнозу та вчасно

почате адекватне лікування. Незважаючи на те, що при синдромі ротаційної манжети основним напрямом лікування є використання НПЗП, ми вважаємо за доцільне запропонувати застосування методу ін'єкційного введення аутологічної плазми у терапії даного стану для зменшення медикаментозного навантаження на пацієнта та мінімізації ризиків побічних явищ. Ця методика є відносно новою і потребує подальшого вивчення, проте вже відзначаються позитивні результати її використання як у комбінації з іншими методами, так і окремо.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: біль у плечі, плечовий суглоб, синдром ротаторної манжети, аутологічна плазма.

ЛІТЕРАТУРА

1. Predictors of the effects of treatment for shoulder pain: protocol of an individual participant data meta-analysis / Danielle A. van der Windt et al. *Pubmed*. 2019. Published online 2019 Aug 8. DOI: 10.1186/s41512-019-0061-x.

2. Clinical practice guidelines for the management of atraumatic shoulder conditions: protocol for a systematic review / Lee D. Y. L. et al. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11. P. e048297. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048297.

3. Настанова 00405. Розлади ротаційної манжети плечового суглоба. Martti Vastamäki. 2018. URL : <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00398&format=pdf>.

4. Спосіб комплексного лікування та профілактики ускладнень плечового періартриту в пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння : пат. 119956 Україна МПК А61К (2015.01), А61К 3519 (2015.01), А61Р 19/02 (2006.01). № а2018 08263 ; заявл. 26.08.2018 ; опубл. 27.08.2019, Бюл. № 16.

REFERENCES

1. Danielle A. van der Windt, Danielle L. Burke, Opeyemi Babatunde et al. Predictors of the effects of treatment for shoulder pain: protocol of an individual participant data meta-analysis. *Pubmed*. 2019. Published online 2019 Aug 8. DOI: 10.1186/s41512-019-0061-x.

2. Lee DYL, Haas R, Wallis JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of atraumatic shoulder conditions: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11:e048297. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048297.

3. Nastanova 00405. Rozlady rotatsiinoi manzhety plechovoho sughloba. Martti Vastamäki. 2018. Electronic resource: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00398&format=pdf>. (In Ukraine).

4. The method of complex treatment and prevention of complications of the shoulder periartthritis in patients at the background of excessive mass of the body or obesity: pat. 119956 Ukraine МПК А61К (2015.01), А61К 3519 (2015.01), А61Р 19/02 (2006.01). № а2018 08263 ; заявл. 26.08.2018 ; opubl. 27.08.2019, Byul. N 16 (In Ukraine)

Надійшла до редакції
20.10.2021 р.

Прийнята до друку 21.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
veronazaryan@gmail.com



К. С. Саражина, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ МІОПАТІЇ МІОШІ ТА ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ІНШИМИ ВИДАМИ СПАДКОВИХ МІОПАТІЙ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.8-056.76;616.74

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-14

К. С. Саражина, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ МІОПАТІЇ МІОШІ ТА ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ІНШИМИ ВИДАМИ СПАДКОВИХ МІОПАТІЙ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міоші (ММ), належить до рідкісних типів міопатій, форма дистальної попереково-кінцевої м'язової дистрофії. Через використання молекулярно-генетичних методів дослідження встановлення діагнозу у більшості випадків ґрунтується виключно на клінічному спостереженні за пацієнтом, що відображає актуальність даного клінічного випадку. Дебют захворювання відбувається у дитячому або юнацькому віці, починається з ураження литкових м'язів, супроводжується збільшенням креатинфосфокінази та повільно прогресуючим висхідним перебігом. Захворювання належить до дисферлінопатій з різноманітними мутаціями у гені *DYSF*. Білок дисферлін локалізується у плазматичній мембрані та в системі Т-каналців скелетних м'язів. Метою статті є демонстрація клінічного випадку пацієнта з міопатією Міоші та приклад можливого клінічного встановлення діагнозу за відсутності можливостей для проведення молекулярно-генетичного тестування.

Ключові слова: міопатія Маркесбері — Гріггса, дистальні міопатії, дисферлінопатія.

UDC 616.8-056.76;616.74

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-14

K. S. Sarazhyna, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son

STUDY OF CLINICAL CASE OF MYOCHE'S MYOPATHY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH OTHER TYPES OF ADVERSE MYOPATHIES

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Markesbery–Griggs myopathy, Miyoshi type (MM) is a rare type of myopathy, a form of muscular dystrophy with the main involvement of the lower girdle and distal parts of the legs. Due to complexity of genetic testing, the diagnosis is mainly made on the neurological examination of the patient, which adds value to this case report. The childhood or adolescence onset of the disease is characterized initially by the calf muscles' wasting, accompanied by the severe elevation of the serum creatine kinase, as well as a slowly progressive ascending course. The disease refers to dysferlinopathies with various mutations in the *DYSF* gene. The dysferlin protein is localized in the plasma membrane and in the T-tubule system of skeletal muscles. Physiologically, skeletal muscles are constantly exposed to micromembrane lesions. Depending on the severity, these damages are restored using various complexes. One of the main reparative complexes is the dysferlin-dependent mechanism. Mutations can lead to a defect in the membrane repair, causing the influx of Ca^{2+} into the cell, which leads to a cell's destruction. There are three genetically identifiable types of Miyoshi myopathy: MMD1, MMD2, MMD3. The main clinical signs of the disease are the muscle weakness and atrophy, with predominant involvement of the distal parts of the lower limbs, especially in the gastrocnemius and plantar muscles. The MM causes tip toe walking disturbances and difficulties in climbing the stairs. Progression of the disease and further atrophy leads to the wasting of the lower girdle muscles, mainly gluteal ones. Peculiarity of these myopathies is the absence of cardiomyopathy, due to the immunity of cardiomyocytes to a deficiency of the protein dysferlin. Diagnosis is made on the basis of muscle biopsy and molecular genetic testing. The gold standard is immunoblotting or immunohistochemistry. One of treatment methods is the use of improperly folded dysferlin (treatment with a proteasome inhibitor MG-132) in fibroblasts with restoration of membrane sealing. The aim of this case report is to present an example of a possible clinical diagnosis of MM in a young man, in the absence of opportunities for molecular genetic testing.

Key words: Markesbery–Griggs myopathy, distal myopathies, dysferlinopathy.

Міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міюші (ММ), — форма дистальної попереково-кінцевої м'язової дистрофії, дебют якої відбувається у дитячому або юнацькому віці. Хвороба починається з ураження литкових м'язів, супроводжується вираженою гіперкреатинфосфатемією та повільно прогресуючим висхідним перебігом. Належить до дисферлінопатій з різноманітними мутаціями у гені *DYSF* [1].

Сьогодні питання діагностики і лікування різних видів міопатій залишається недостатньо вивченим. Через досить складні методи дослідження встановлення діагнозу у більшості випадків ґрунтується на клінічному спостереженні за пацієнтом, даних біохімії та електроміографії, молекулярно-генетичного тестування. База даних з мутацій *UMD DYSF* містить 1174 зареєстрованих дисферлінових мутацій [2].

Міопатія Міюші — дисферлінопатія, що належить до аутосомно-рецесивних дистальних міопатій із переважним залученням литкових м'язів. Захворювання спричинене мутаціями у гені дисферліну (*DYSF*), розміром 150 т. п. н. у хромосомі 2p13, яка містить 55 кодуєчих екзонів [3]. Білок дисферлін локалізується у плазматичній мембрані та в системі Т-каналів у скелетних м'язах. У фізіологічному стані скелетні м'язи постійно піддаються мікрOMEMбранним ураженням. Залежно від обсягу ці ушкодження відновлюються за допомогою різних комплексів. Одним з основних репаративних комплексів є дисферлін-залежний механізм. Мутації можуть призвести до дефекту відновлення мембрани, викликаючи надходження Ca^{2+} в клітину, що призводить до її руйнування. Відповідно мутації в

гені *DYSF*, що кодує дисферлін, призводять до розвитку кількох м'язових патологій — дисферлінопатій [4].

Існують три генетично ідентифікованих типи міопатії Міюші: MMD1, MMD2, MMD3 [5]:

— MMD1 виникає через мутації у гені дисферліну (*dysferlin*);

— MMD3 утворюється через мутації у гені аноктаміну 5 (*Anoctamin 5*);

— ген, пов'язаний з MMD2, поки ще не ідентифікований, але відомо, що MMD2 відрізняється від форм MMD1 та MMD3.

Клінічні ознаки, найчастіше асоційовані з дисферлінопатією, можуть включати прояви попереково-кінцевої м'язової дистрофії 2B, міопатії Міюші, дистальної міопатії з первинним ураженням передньої групи м'язів гомілки (*distal myopathy with anterior tibial onset (DMAT)*), проксимально-дистальної (*proximodistal*) слабкості, псевдометаболічної міопатії (*pseudometabolic myopathy*) та гіперкреатинкіназемії (*hyperCKemia*).

Міопатія Міюші (середній вік дебюту захворювання 19 років) характеризується м'язовою слабкістю і атрофією, найбільш вираженою у дистальних відділах ніг, особливо в литкових і підшовних м'язах, супроводжується порушенням ходи навшпиньки й утрудненням підйому сходами. Установлено, ММ не супроводжується кардіоміопатією, тому що кардіоміоцити не сприйнятливі до дефіциту дисферліну [6]. Надалі слабкість і атрофія можуть розповсюджуватися на стегна та сідничні м'язи з висхідним типом ураження. Діагностика включає комбінацію м'язової біопсії та молекулярно-генетичного тестування. Імуноблот або імуногістохімія є «золотим стан-

дартром», оскільки вони мають високу діагностичну цінність. Тестування дисферліну на моноцитах є цінною альтернативою імуноблотингу м'язів. Молекулярні методи для виявлення генних мутацій, такі як секвенування, поліпшили генетичний діагноз, який має вирішальне значення для лікування та генетичного консультування [7].

Доведено, що характерною ознакою міопатії є наявність «ромба» у ділянці чотириголового м'яза. Ромб з'являється тільки у певному положенні напівсидячи, коли чотириголовий м'яз знаходиться в максимальному напруженні. За даними Індійського неврологічного центру, у 21 пацієнта (8 з LGMD-2B і 13 з ММ) при проведенні проби було виявлено опуклість у формі ромба з атрофією м'язів вище і нижче. Опуклість була помітна у положенні стоячи або сидячи, як відомо, саме у цьому положенні м'яз не знаходиться в напруженні. Серед пацієнтів з іншими типами м'язової дистрофії (контрольна група) не виявлено ромбоподібної або невеликої опуклості, як при дисферлінопатії [8].

Нині активно розробляються різні методи лікування міопатії. Один з них — використання неправильно згорнутого дисферліну (лікування інгібітором протеасоми MG-132) у фібробластах із відновленням герметизації мембрани [9].

Таким чином, на нашу думку, найбільш важливими діагностичними критеріями ММ у диференційній діагностиці з іншими формами міодистрофій є:

1) аутосомно-рецесивний тип спадкування, при зборі анамнезу в пацієнта не виявляються хворі родичі у більшості випадків;



2) дебют захворювання частіше у 15–30 років [10];

3) повільно прогресуючий перебіг із висхідним типом ураження;

4) належить до дистальних міопатій: спочатку уражаються литкові м'язи, порушується хода навшпиньках і виникають труднощі вставання навшпиньки, підйом сходами; підошовні м'язи, що супроводжується слабкістю і зміною форми стопи за типом *pes cavus*; слабкість м'язів гомілок на тлі нормально розвиненої мускулатури плечового пояса і тулуба;

5) ознака «ромба» в ділянці чотириголового м'яза [8];

6) випадіння або зниження сухожилкових рефлексів на ногах при їхньому збереженні на руках;

7) істотне збільшення рівня креатинкінази;

8) при проведенні м'язової біопсії спостерігається заміщення нормальної м'язової тканини жировими включеннями і сполучною тканиною;

9) не супроводжується кардіоміопатією.

При клінічному спостереженні отримано такі дані.

Пацієнтка 54 років звернулася зі скаргами на слабкість у дистальних відділах рук і ніг, утруднення при ходьбі, підйомі сходами, неможливість ходи навшпиньки.

Спадковий анамнез не обтяжений.

Вважає себе хворою з дитинства, коли у віці 10–12 років почала відзначати прогресуючу слабкість у ногах, швидко втому при ходьбі, неможливість стати навшпиньки та підйому вгору сходами. Через кілька років з'явилася виражена двостороння деформація стопи у вигляді *pes cavus* і була проведена ортопедична операція ахілопластика. Після

цього стан не погіршувався, проте нині пацієнтка помітила труднощі при вставанні з положення сидячи, порушення ходи на п'ятах, слабкість у руках.

Об'єктивний статус: нормостенічної статури, зниженого харчування. Відзначається атрофія гомілок і стегон більше у нижній та середній третині, м'язи значно контуруються. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст., діяльність серця ритмічна, тони ясні, ЧСС 80 уд/хв.

Неврологічний статус: смак і нюх у нормі. Очні щілини D = S. Зіниці округлої форми, однакові. Фотореакції жваві, симетричні. Офтальмодинаміка у повному обсязі, ністагму немає. Конвергенція не змінена. Чутливість на обличчі не порушена. Тригемінальні точки при пальпації безболісні. Ковтання і фонація не порушені. Язик по середній лінії. Активні рухи у нижніх кінцівках обмежені переважно у стопах за рахунок периферичного дистального парапарезу. М'язова сила у проксимальних відділах рук знижена на 0,5 бали, у ногах дистально на 2 бали, проксимально на 1 бал, м'язовий тонус дифузно знижений.

Гіпотрофія нижніх кінцівок із дистальним превалюванням, фасцикуляції у м'язах відсутні. Ознаки «ромба» у ділянці чотириголового м'яза (рис. 1, 2). Сухожилкові та періостальні рефлекси на верхніх кінцівках незначно знижені, симетричні, з нижніх кінцівок не викликаються. Патологічні рефлекси не визначаються. Черевні рефлекси жваві, симетричні. Хода паретична, із положення сидячи навприсядки самостійно піднятися не може. У позі Ромберга стійка. Пальце-носову та п'яtkово-колінну проби виконує задовільно з обох боків. У чутливій сфері порушень



Рис. 1. Ознака «ромба» у ділянці чотириголового м'яза



Рис. 2. Гіпотрофія нижніх кінцівок у ділянці чотириголового м'яза

не виявлено. Менінгеальні знаки відсутні. Функція тазових органів у нормі.

За даними електронейроміографії ознаки первинно-м'язового ураження за міодистрофічним типом із вираженістю відповідно до клінічної картини (зміни більше виражені у більш гіпотрофічних м'язах) з наявністю «струнких» потенціалів рухомої одиниці скороченої довжини й амплітуди.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки: патологічних утворень в органах грудної клітки не виявлено. Комп'ютерно-томографічні ознаки атрофічних змін м'язів: м'язи мають неоднорідну структуру за рахунок включень жирової щільності.

Ехокардіограма: без патології.

Креатинфосфокіназа 1225 Од/л (норма для жінок 19–26 Од/л), інших лабораторних відхилень не виявлено.

На підставі вищенаведених даних пацієнтці встановлено діагноз: Пізня дистальна міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міюші. Периферичний симетричний тетрапарез, виражений до легкого ступеня у верхніх кінцівках, помірного ступеня у нижніх. G71.2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: міопатія Маркесбері — Гріггса, дистальні міопатії, дисферлінопатія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Novel duplication mutation of the DYSF gene in a Pakistani family with Miyoshi myopathy / M. I. Ullah et al. *Saudi Med J*. 2017. Dec. Vol. 38, № 12. DOI: 10.15537/smj.2017.12.20989.
2. The UMD-DYSF locus specific database. Statistics module. URL : <http://www.umd.be/DYSF/>
3. De novo dysferlin gene mutations in a patient with Miyoshi myopathy / Y. Y. Hu et al. *Neurosci Lett*. 2018. Jan. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.048.
4. Late-onset myopathy of the posterior calf muscles mimicking Miyoshi myopathy unrelated to dysferlin mutation / Neusch C., Kuhlmann T., Kress W., Schneider-Gold C. *J Med Case Rep*. 2012. Oct. DOI: 10.1186/1752-1947-6-345.
5. Rubin M., Cornell W. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscu-

lar dystrophy. URL : <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/inherited-muscular-disorders/duchenne-muscular-dystrophy-and-becker-muscular-dystrophy>

6. Increased susceptibility to complement attack due to down-regulation of decay-accelerating factor/CD55 in dysferlin-deficient muscular dystrophy / K. Wenzel et al. *J Immunol*. 2005. Nov. DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6219.

7. Dysferlinopathy / Aoki M., Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A. *University of Washington, Seattle. Rev. and updated*. 2004 Feb 5. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>

8. Pradhan S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 'diamond on quadriceps' sign in dysferlinopathy. *Neurol India*. 2009 Mar-Apr. Vol. 57, № 2. DOI: 10.4103/0028-3886.51287.

9. Phenotypic drug screening for dysferlinopathy using patient-derived induced pluripotent stem cells / Kokubu Y. et al. *Stem Cells Transl Med*. 2019, Jun 28. DOI: 10.1002/sctm.18-0280.

10. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum / Klinge L. et al. *Neuromuscul Disord*. 2008, Apr. Vol. 18, № 4. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004.

REFERENCES

1. Ullah MI, Ahmad A, Zarkovic M et al. Novel duplication mutation of the DYSF gene in a Pakistani family with Miyoshi myopathy. *Saudi Med J* 2017. Dec;38(12). DOI: 10.15537/smj.2017.12.20989.
2. The UMD-DYSF locus specific database. Statistics module. URL : <http://www.umd.be/DYSF/>
3. Hu YY, Lian YJ, Hong-Liang Xu, et al. De novo dysferlin gene mutations in a patient with Miyoshi myopathy. *Neurosci Lett*. 2018. Jan. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.048.

4. Neusch C, Kuhlmann T, Kress W, Schneider-Gold C. Late-onset myopathy of the posterior calf muscles mimicking Miyoshi myopathy unrelated to dysferlin mutation. *J Med Case Rep*. 2012. Oct. DOI: 10.1186/1752-1947-6-345.

5. Rubin M, Cornell W. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy. URL : <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/inherited-muscular-disorders/duchenne-muscular-dystrophy-and-becker-muscular-dystrophy>

6. Wenzel K, Zabojszcza J, Carl M, et al. Increased susceptibility to complement attack due to down-regulation of decay-accelerating factor/CD55 in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *J Immunol*. 2005. Nov. DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6219.

7. Aoki M, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Dysferlinopathy. *University of Washington, Seattle. Rev. and updated*. 2004 Feb 5. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>

8. Pradhan S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 'diamond on quadriceps' sign in dysferlinopathy. *Neurol India*. 2009 Mar-Apr;57;2. DOI: 10.4103/0028-3886-51287.

9. Kokubu Y, Nagino T, Sasa K, et al. Phenotypic drug screening for dysferlinopathy using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jun 28. DOI: 10.1002/sctm.18-0280.

10. Klinge L, Dean AF, Kress W, et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord*. 2008 Apr;18(4). DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004.

Надійшла до редакції
10.11.2021 р.

Прийнята до друку 18.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
katasarazina@gmail.com





СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО

До 80-річчя з дня народження
академіка НАМН України, доктора медичних наук,
професора Валентина Йосиповича Кресюна



Ювілейну дату 30 листопада 2021 року відзначив Валентин Йосипович Кресюн — академік Національної академії медичних наук України, лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету, видатний вчений у галузі фундаментальної та клінічної фармакології, автор численних наукових праць, монографій, підручників, навчальних посібників.

Народився Валентин Йосипович Кресюн у селі Шершенці Кодимського району Одеської області 30 листопада 1941 року в селянській родині. Перші роки його дитинства припали на страшні часи іноземної окупації, повоєнної розрухи та голоду, які з малечку привчили до важкої праці. Суворі повоєнні роки змусили передчасно подорослішати, але вони загартували волю та сформували характер майбутнього вченого.

В 1962 році В. Й. Кресюн закінчив з відзнакою медичне

училище в Бендерах, потім була строкова служба в армії, де за високий професіоналізм і унікальні організаторські здібності йому позачергово було присвоєно військове звання лейтенанта. Перед молодого людиною відкривалися чудові перспективи навчання у військовій академії та побудови блискучої військової кар'єри. Проте майбутній вчений мріяв стати лікарем і після демобілізації з армії в 1964 році вступив на навчання до Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, який блискуче закінчив з червоним дипломом в 1970 році. У студентські роки Валентин Йосипович відмінно навчався, виконував активну громадську роботу — був старостою курсу, громадським деканом лікувального факультету.

Подальшу долю визначила його зустріч з видатним вченим-фармакологом, тогочасним завідувачем кафедри фармакології Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова професором Ярославом Борисовичем Максимовичем — визнаним авторитетом фар-

макологічної науки на теренах колишнього Радянського Союзу. Валентин Йосипович зробив вибір на користь фармакології — науки, що знаходиться на зламі теоретичної та практичної медицини. Саме на кафедрі фармакології В. Й. Кресюн пройшов шлях від аспіранта до професора, багаторічного завідувача кафедри, академіка НАМН України. У становленні та формуванні світогляду і наукових інтересів молодого науковця взяли участь всесвітньо відомі фармакологи — академіки В. В. Закусов, А. В. Вальдаман, С. В. Анічков, М. Д. Машковський та багато інших відомих вчених.

Головним науковим напрямом Валентина Йосиповича стали розробки в галузі психофармакології — дослідження психотропної дії похідного нікотинату літію і атипичних транквілізаторів, що знайшло своє відображення у захищеній в 1973 році кандидатській дисертації, а в 1984 році — докторській дисертації. Вперше на підставі вивчення молекулярно-біохімічних механізмів роз-



витку стрес-синдрому була сформульована тактика медикаментозної корекції за допомогою метаболічних препаратів. Валентин Йосипович розробив і впровадив у виробництво перший атипичний транквілізатор літоніт, запатентований у країнах з потужною фармацевтичною промисловістю (США, Велика Британія, Японія та ін.). Під його керівництвом була створена нова концепція цілеспрямованого синтезу високоефективних препаратів на основі природних метаболітів людського організму. В результаті розроблено низку препаратів (нікомаг, тафтсин, поліенол тощо), створений і всебічно вивчається новий унікальний клас біологічно активних речовин з мембранопротекторною активністю на основі координаційних сполук германію та різних біолігандів метаболітного походження. Разом з хіміками Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова (під керівництвом професорки І. Й. Сейфулліної) було синтезовано новий клас потенційних лікарських речовин — координаційних сполук германію та інших металів з біолігандами природного походження. Встановлені фармакологічні властивості даних сполук викликають значну зацікавленість вчених як нашої країни, так і за кордоном. Ці розробки є унікальними в світі.

В 1985 році В. Й. Кресюн очолив кафедру фармакології та перебував на цьому посту протягом майже 35 років. Професор В. Й. Кресюн став одним із засновників клінічної фармакології як навчальної і наукової спеціальності. Створений вперше на теренах України цикл клінічної фармакології було включено до складу кафедр фармакології. Валентин Йосипович очолив першу

в Україні кафедру загальної і клінічної фармакології, яка протягом свого існування залишалась опорною за спеціальністю «Клінічна фармакологія» серед всіх медичних і фармацевтичних вишів країни. За його участі в 1989 році вперше в Україні було відкрито клінічну ординатуру за спеціальністю «Клінічна фармакологія» та підготовленого першого у СРСР клінічного ординатора з цієї спеціальності, а також було включено клінічну фармакологію до Переліку наукових спеціальностей із захисту докторських і кандидатських дисертацій. За участі В. Й. Кресюна при Одеському медичному інституті ім. М. І. Пирогова (нині — ОНМедУ) було відкрито спеціалізовану вчену раду із захисту дисертаційних робіт, у якій лише за останні 25 років захищено більш ніж 500 кандидатських і докторських дисертацій.

Сьогодні серед науковців, які захистились у спеціалізованій вченій раді Одеського національного медичного університету, є провідні вчені, директори науково-дослідних інститутів, ректори, завідувачі кафедр, науково-педагогічні працівники багатьох медичних закладів вищої освіти України, які продовжують наполегливо працювати і примножувати досягнення вітчизняної медичної освіти та науки.

У кооперації зі своїми співробітниками і науково-педагогічними працівниками кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології нашого університету професор В. Й. Кресюн є одним з піонерів сучасного напрямку — клінічної імунофармакології, що знайшло своє відображення у виданнях «Клінічні аспекти імунофармакології» (1990; 1993), «Клінічна імунологія» (2000); «Імунологія і імунопатологія травної систе-

ми» (2001); «Клінічна алергологія» (2004); «Клінічна імунологія і алергологія» (2006) тощо.

Одночасно увага професора В. Й. Кресюна була прикута до впровадження нових шляхів раціональної фармакоterapiї з урахуванням фармакогенетичних особливостей людини. Під його керівництвом в 1995 році на базі університету був створений науководослідний інститут клінічної біофізики, в якому за допомогою сучасних біофізичних і молекулярно-генетичних методів дослідження (лазерно-кореляційна спектроскопія та полімеразно-ланцюгова реакція) вирішуються питання швидкої діагностики, генетично обґрунтованої фармакоterapiї цілої низки соціально небезпечних хвороб, зокрема туберкульозу легень, вірусного гепатиту В і С.

Ці досягнення знайшли своє відображення в унікальних монографіях «Молекулярно-генетичні і біофізичні методи дослідження в медицині» (1996), «Молекулярно-генетичні механізми туберкульозної інфекції» (2005), «Фармакогенетичні основи взаємодії організму і ліків» (2007), «Генетична медицина» (2008), «Молекулярна епідеміологія» (2010), «Фактори і механізми саногенезу» (2014) тощо. На основі цих досліджень було підготовлено і захищено понад 35 докторських і кандидатських дисертацій. Він є автором понад 900 наукових праць, у тому числі 22 монографій, 54 підручників, довідників, словників, атласів, навчальних посібників, 50 авторських свідоцтв, патентів зарубіжних країн і України, понад 130 навчальних і науковометодичних праць.

З 1971 року Валентин Йосипович обіймав різні адміністративні посади, зокрема декана медичного факультету, прорек-



тора з міжнародних зв'язків, проректора з наукової роботи, 15 років був першим проректором університету. Через 50 років після закриття в Одесі Фармацевтичного інституту, за його ініціативи і під його керівництвом, у 2001 році в ОНМедУ був знову відтворений фармацевтичний факультет — єдина на Півдні України наукова кузня з підготовки фармацевтичних кадрів найвищої кваліфікації. Академік В. Й. Кресюн є керівником Південного наукового центру НАМН України, віце-президентом Асоціації фармакологів України, очолює Одеське регіональне відділення Державного експертного Центру МОЗ України, також він є членом міжнародної Асоціації з базисної і клінічної фармакології (IUPHAR), членом редакційних колегій кількох високорейтингових періодичних фахових медичних видань України.

За численні досягнення В. Й. Кресюна відзначено державними нагородами України: орденами князя Ярослава Мудрого V ступеня, «За заслуги» I, II, III ступенів, знаками «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», медалями «Ветеран праці», «20 років незалежності України», а також золотою медаллю Польської Академії медицини, почесною грамотою Світової Федерації Українських лікарських товариств та іншими нагородами зарубіжних академій.

В 2017 році В. Й. Кресюну разом із співавторами за роботу над створенням національного підручника «Фармакологія» для студентів медичних і стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів наказом Президента України № 101/217 присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки. У 2021 році професора В. Й. Кресюна об-

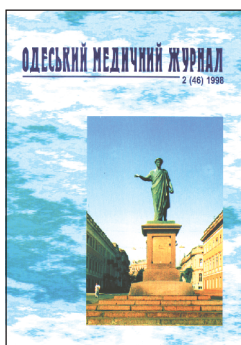
рано академіком Національної академії медичних наук України.

Сьогодні академік В. Й. Кресюн активно працює на рідній кафедрі, генерує й очолює нові напрями наукових досліджень і продовжує ділитися з молодими колегами своїми знаннями і досвідом.

Щиро вітаємо ювіляра і бажаємо шановному Валентину Йосиповичу міцного здоров'я, наснаги, довгих років життя та подальших творчих здобутків задля розквіту вітчизняної медичної науки і розвитку рідного Одеського національного медичного університету, з яким пов'язано понад 60 років його професійної діяльності.

**З повагою,
колектив кафедри фармакології та фармакогнозії
Одеського національного медичного університету**

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Сьогодні колектив Одеського національного медичного університету і редакції «Одеського медичного журналу» докладає всіх необхідних зусиль для повернення журналу до категорії «Б» Реєстру наукових видань України. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України».

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 6–12 сторінок, огляди — до 12–20 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем з таких спеціальностей: 221 — стоматологія, 222 — медицина, 226 — фармація, промислова фармація, 228 — педіатрія:

— генетика та прикладні аспекти медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди, лекції, короткі повідомлення, клінічні випадки, матеріали конференцій з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, відомостями про авторів, декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті (завантажити за посиланням <http://files.odmu.edu.ua/journal/doc/Declar.docx>), а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їхню публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.



8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська та англійська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий нарядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

и) формулювання мети статті (постановка завдання);

к) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах;

л) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

м) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

н) літературні посилання у порядку їхнього цитування або за алфавітом;

п) два резюме — українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як

рисунок. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунок (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах — до 40. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ 8302:2015.

Приклади оформлення представлено за посиланням <http://aphd.ua/pryklady-oformlennia-bibliografichnoho-opysu-vidpovidno-do-dstu-83022015/>

Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Syntenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Транслітерацію можливо зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. В бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання "et al." після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, "et al."



не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, в **Journal List**, на сайті **ISSN** або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація відносно видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання в круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті — номера DOI, PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо — наводиться наприкінці посилання.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektiny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — у транслітерації з перекладом на англійську в квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості **реферативних наукометричних баз даних**.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти, номер ORCID (за наявності).

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів сповіщають додатково, а також повідомляють реквізити для сплати за публікацію.

25. Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; для Ольги Анатоліївни Клімкіної; тел. (+380 63) 826-99-30 (м.), e-mail: klimkina.olga82@gmail.com.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, відповідальному секретарю Беседі Я. В., редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.



ДЕКЛАРАЦІЯ

щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів — указуються всі автори наукової статті)**, деклару(ємо), що в статті **(назва наукової статті)** наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її удосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності — двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. один одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи

рецензента. В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням з редакційною колегією журналу взаємодія рецензента і автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише у тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладення матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odesa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

Today, the staff of the Odesa National Medical University and the editorial board of the “Odesa Medical Journal” is making all necessary efforts to return the journal to category “B” of the Register of Scientific Publications of Ukraine. About 100 articles and messages are published in the Journal annually. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

The Journal appears bimonthly.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 6–12 pages, reviews — up to 12–20 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 — dentistry, 222 — medicine, 226 — pharmacy, industrial pharmacy, 228 — pediatry:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews, lectures, short reports, clinical cases, materials of conferences on the modern actual problems of dentistry, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. An article should be submitted to the editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, a vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, information about the authors, the declaration of originality of the text of the scientific article (download the link <http://files.odmu.edu.ua/journal/doc/Declar.docx>) and for the



home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index — on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors);
c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;

g) pointing out the parts of the article's general problem which were not resolved before;

h) formulation of the aim of the article (raising a task);

i) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

j) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

k) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

l) references in the citation order or after the alphabet order;

m) two abstracts — in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews — about 40. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to State Standards of Ukraine 8302:2015. Examples of design are presented by the link <http://aphd.ua/prykłady-oformlennia-bibliografichnoho-opysu-vidpovidno-dostu-83022015/>

The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below in English or transliterated.

They must be designed in accordance with the standard of the National Library of Medicine (NLM) or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliterations>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or



more authors, the reference “et al.” after the first three surnames. If the authors are 6 or less, “et al.” not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, in the **Journal List**, on the **ISSN** website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article — DOI number, PubMed ID, source access mode, etc. — is provided at the end of the link.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — in English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and —. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582–97 and National State Standard 7.12–93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation of the author, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English ORCID number (if available).

20. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer typesetting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

24. The publication of materials in “The Odesa Medical Journal” requires payment. Payment is made after reviewing the articles and approval for printing, about which the authors are informed additionally as well as give payment information.

25. Please send a copy of the payment by mail to the address: Odesa National Medical University, Journal editorial (name of the Journal), Valikhovsky Lane, 2, Odesa, 65082; for Olha Anatolievna Klimkina; tel. +38063-826-99-30 (mob), E-mail: klimkina.olga82@gmail.com.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odesa National Medical University, to the Executive Secretary Biesieda Ya.V., editorial office of “The Odesa Medical Journal”, Valikhovsky Lane, 2, Odesa, 65082.

27. The articles that do not comply with these rules are not admitted.



DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (***name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)***) declare that in (***the name of the scientific article***) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education" **absent**.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date **Signature(s)**

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medičnij žurnal" ("The Odesa Medical Journal") need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary — to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double "blind" reviewing (neither the author nor the reviewer know each other's names). The review is

provided to the author of the article at his request without a signature, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIJ MEDICNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founder

The Odesa National Medical University MH of Ukraine

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Professor P. B. ANTONENKO

Executive Secretary

Assistant professor Ya. V. BIESIEDA

Editorial Board

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskiy, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskiy, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, V. G. Marichereda, V. V. Nikolaievskiy, A. S. Son, T. V. Stoieva, K. O. Talalaiev, L. M. Unhurian, Yu. P. Kharchenko, O. A. Shandra, S. A. Shnaider

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bohatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odesa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Ya. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2022

Січень

Пн	3	10	17	24	31
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Нд	2	9	16	23	30

Лютий

	7	14	21	28	
1	8	15	22		
2	9	16	23		
3	10	17	24		
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		

Березень

	7	14	21	28	
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24	31	
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		

Квітень

	4	11	18	25	
5	12	19	26		
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24		

Травень

	2	9	16	23	30
3	10	17	24	31	
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	

Червень

	6	13	20	27	
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24		
4	11	18	25		
5	12	19	26		

Липень

	4	11	18	25	
5	12	19	26		
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24	31	

Серпень

	1	8	15	22	29
2	9	16	23	30	
3	10	17	24	31	
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		
7	14	21	28		

Вересень

	5	12	19	26	
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24		
4	11	18	25		

Жовтень

	3	10	17	24	31
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	

Листопад

	7	14	21	28	
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24		
4	11	18	25		
5	12	19	26		
6	13	20	27		

Грудень

	5	12	19	26	
6	13	20	27		
7	14	21	28		
1	8	15	22	29	
2	9	16	23	30	
3	10	17	24	31	
4	11	18	25		

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

