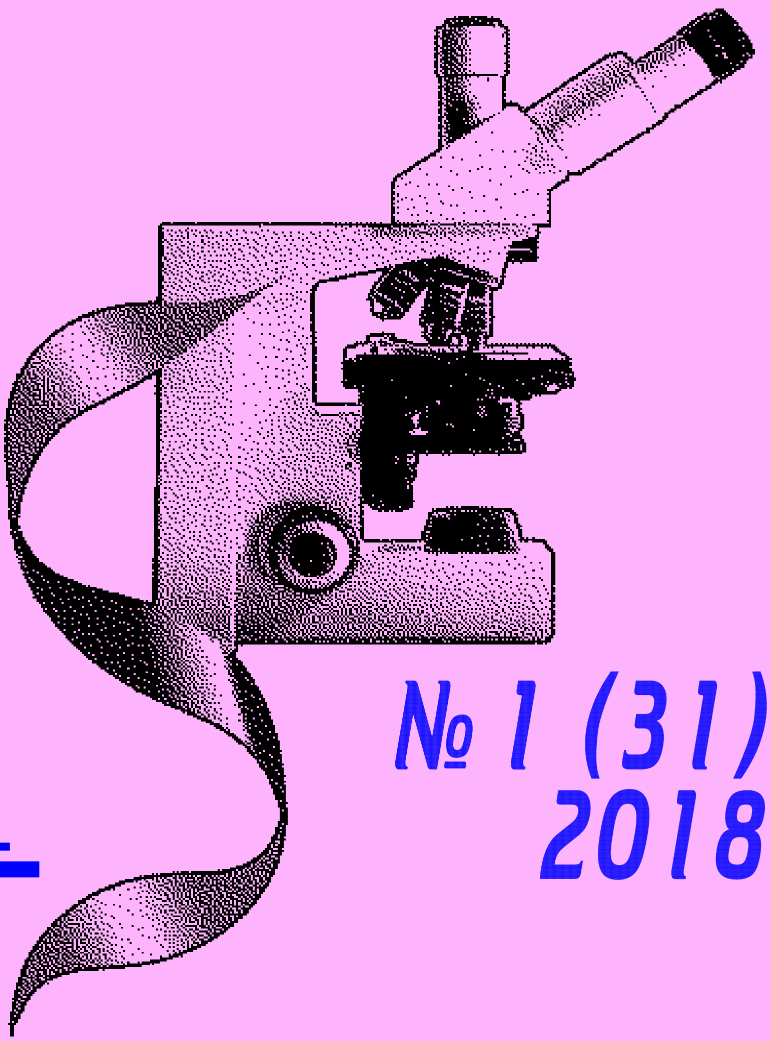
ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (31)
2018

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

№ 1 (31) 2018

Засновано 2001 року

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:
65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:
(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:
odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:
http://biomed.odmu.edu.ua

Досягнення біології та медицини
№ 1 (31) 2018
ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 4.06.2018.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 100 пр. Зам. 2050.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ВПЛИВ
НІАЦИН-ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТУ
ТА ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ СТАРОЇ КОРИ
МОЗОЧКА НА ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМУ У ЩУРІВ
ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ
Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський 4

ЕЛЕКТРИЧНІ ПОДРАЗНЕННЯ КОРИ МОЗОЧКА
ВИКЛИКАЮТЬ БІЛЬШ ВИРАЗНИЙ
ПРОТИСУДОМНИЙ ЕФЕКТ НА ТЛІ
ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ТИРОЗИНКІНАЗИ
М. П. Первак 9

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ,
МІОКАРДА І НИРОК ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ
ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ
ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ
О. Л. Холодкова, Р. В. Прус 13

Оригінальні дослідження

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ
ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ
З БОЛЬОВИМ ТАЗОВИМ СИНДРОМОМ
Д. М. Баязітов, А. Б. Бузиновський,
Л. С. Годлевський, Д. В. Новіков 18

ДЕТЕРМІНАНТНІ СКЛАДОВІ
СТРЕСОВОЇ РЕАКЦІЇ
В ПАТОГЕНЕЗІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ
В. В. Бочарова 22

КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ
ПРИ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ І ШИЇ
О. О. Галай 26

ПОШИРЕНІСТЬ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ
СЕРЕД ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ,
ЇХ СОЦІАЛЬНИЙ ВЕКТОР
Ф. І. Костєв, Н. О. Сайдакова, О. І. Яцина 29

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ
В ОСІБ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ
ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ
АБІОТИЧНИХ ФАКТОРІВ
Н. О. Пилипенко, Є. Я. Ніколенко, К. В. Вовк 34

ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ФАКТОРІВ
РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ
У ДІТЕЙ
О. О. Старець, О. В. Федоренко, С. Б. Черниш 38

ОСОБЛИВОСТІ УРОДИНАМІКИ
НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ
У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ
ЗА УМОВИ ВПЛИВУ
ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ
Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська 42

END-OF-LIFE,
UNUSUAL SYNDROMIC SYMPTOMS AND
PERIODS OF HIGH PHYSICIAN WORK-LOAD
Rodney P. Jones 46

Огляди

ПОСТТРАВМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ
О. А. Кащенко, О. В. Денисенко, Г. О. Волохова,
С. Л. Ляшенко, О. А. Шандра 52

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ DATA MINING
С ЦЕЛЬЮ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА
И АСКАРИДОЗА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ
КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ
И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В. П. Марценюк, Л. С. Бабинец, Ю. В. Дроняк 61

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 72

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються 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 їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 9 від 18.04.2018 р.

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ bìologìï ta medicini [Text] : scientific journal / founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2018
2018 N 1 (31). – 100 copies
ISSN 2519-2280

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.,*
Г. О. Сон,
Л. С. Годлевський, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ НІАЦИН-ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТУ ТА ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ СТАРОЇ КОРИ МОЗОЧКА НА ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМУ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ

Одеський національний медичний університет

Діабетична ретинопатія (ДР) супроводжується вираженими порушеннями функції сітківки [2; 3; 6; 11]. Одним із провідних механізмів виникнення ДР є посилення перекисного окиснення ліпідів [2; 13]. Препарати з антиоксидантними властивостями ефективні у відношенні до проявів ДР [2; 13]. Установлено, що на тлі електричних стимуляцій (ЕС) старої кори мозочка відбувається підвищення антиоксидантного потенціалу сітківки у щурів із модельованим застосуванням стрептозотоцину (СТЗ) діабетом [3], а ЕС ядра шатра мозочка запобігає ішемічному ушкодженню сітківки [7].

Одним із методів, який дозволяє визначити функціональний стан сітківки, є електроретинографія (ЕРГ) [2; 6; 14]. Застосування ЕРГ у щурів із модельованим застосуванням СТЗ діабетом визначило зростання амплітуди окремих хвиль ЕРГ та одночасне зменшення їх амплітуди [2; 3].

Одним із препаратів, який викликає нейротропні ефекти та здійснює антиоксидантну дію, є ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат (NicH) 2 [Ge (OH) 2 (Oedph)]. H_2O — МІГУ-4. Установлено його позитивний проективний вплив щодо нормалізації вмісту фосфоліпідів мембран мітохондрій та їх окремих фракцій, пригнічення перекисного окиснення ліпідів та стимуляції як ферментативних, так і неферментативних складових антирадикального захисту мембран, у тому числі при експериментальному діабеті [1; 4]. Однак до останнього часу не вивчено вплив МІГУ-4 на ЕРГ-показники у щурів із діабетом.

Мета дослідження — вивчення особливостей електроретинографічних проявів СТЗ-індукованого діабету у щурів за умов самостійного застосування МІГУ-4 та його використання разом з ЕС палеоцеребелуму.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на щурах лінії Вістар масою 260–320 г у відповідності до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол від 10 жовтня 2008 р. № 84).

Під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) щурам імплантували біполярні ніхромові електроди (міжелектродна відстань 0,25–0,3 мм) у часточки V–VII палеоцеребелярної кори, які кріпили до поверхні черепа за допомогою швидкотверднучої пластмаси типу «Норакрил». Тварин спостерігали, починаючи з 7–10-ї доби з моменту виконання оперативного втручання.

З метою моделювання цукрового діабету натщесерце щурам уводили СТЗ дозою 50,0 мг/кг, в/очер («Сигма-Алдрич Рус», Російська Федерація), який розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (pH=4,5). Через один і два тижні з моменту застосування СТЗ тваринам у венозній крові визначали вміст цукру. Критерієм включення до спостереження було визначення концентрації глюкози в крові на 3-тю добу від введення СТЗ вище від 15 мМ/л [2; 14]. Вміст цукру визначали о 9.00, за умов доступу тварин до їжі вночі. Протягом усього спостереження експериментальним тваринам уводили інсулін (до 2,0 МО підшкірно 2–5 разів на тиждень) [2; 3].

На 14-ту добу з моменту введення СТЗ щурів розподіляли на групи: 1) контроль — інтактні щури (10 тварин); 2) щури з діабетом хибностимульовані без застосування МІГУ-4 (9 тварин); 3) щури із застосуванням МІГУ-4 (5,0 та мг/кг, в/очер, 11 тварин); 4) щури із застосуванням МІГУ-4 більшою дозою (25,0 та мг/кг, в/очер, 10 тварин); 5) щури з ЕС палеоцеребелярної кори (9 тварин); 6) щури із поєднаним застосуванням ЕС та МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер, 9 тварин).

На 14–15-ту добу з моменту застосування СТЗ і протягом наступного часу здійснювали ЕС палеоцеребелярної кори за допомогою імплантованих електродів, які проводили однократно щодобово (9.00) за допомогою електростимулятора універсального (ЕСУ-2, Україна), який генерував прямокутні імпульси силою струму 80–120 мкА, частотою імпульсів 100 Гц, тривалістю ЕС 2,5 с.

Реєстрували ЕРГ через 12 тиж. з моменту відтворення діабету введенням СТЗ (50,0 мг/кг, в/очер) за допомогою адаптованого комп'ютерного записувального приладу "DX-4000-practic" (Харків, Україна). При цьому використовували стрічку запису шириною від 1 до 1000 Гц і підсилення в 1000 разів при частоті опитування каналу в 2 кГц.

Для реєстрації ЕРГ застосовували електроди із срібла, вкриті шаром хлориду срібла, один із яких розташовували на рогівці, навкруги якого поміщали кільцеподібний другий електрод. Референтним електродом був електрод, розташований у хвості тварини.

Реєстрували відповіді з обох очних яблук після 12-годинної темнової адаптації щурів за умов їх тимчасової анестезії застосуванням кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг, в/очер) (ЗАТ «Харківське підприємство по виробництву імунобіологічних і лікарських препаратів «Біолік», Харків, Україна). На поверхню рогівки також інстилювали 0,5 % дикаїну, після чого фіксували електроди за допомогою липкої стрічки. Зіниці розширювали інстиляцією 1,0 % розчину атропіну сульфату (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Харків, Україна) і протягом реєстрації підтримували температуру близько 37 °С. Усі процедури виконували в темряві при червоному освітленні (λ_{max}==650 нм).

Фотостимуляцію здійснювали за допомогою сконструйованого фотостимулятора зі світлодіодних ламп білого світла — усього 20 ламп по 5 Вт [12]. Беручи до уваги тривалість спалаху (20 мс), його потужність, зареєстровані за допомогою люксметра «Ю-116» (Російська Федерація) показники (люкси) переводили в скотопічні одиниці виміру — кандели на 1 с на 1 м^2 [12]. Таким чином, у роботі досліджували ЕРГ-відповіді в діапазоні від -0,42 до 1,92 log скотопічних одиниць — кандел на 1 с на 1 м^2. При низькому рівні яскравості фотостимулу усереднювали 20 відповідей, тимчасом як при вищих значеннях усереднювали від 10 до 5 відповідей при збільшенні міжстимульного інтервалу від 5 до 150 с.

Осциляторні потенціали (ОП) проявлялись у вигляді серій високочастотних осциляцій, які виникають у фазу підйому (інкременту) b-хвилі, викликаної фотостимулом значної інтенсивності [8]. Реєстрацію ОП проводили в смузі частот від 40 до 200 Гц [8]. Для виділення ОП застосовували вейвлет аналіз ЕРГ, зареєстрованих при інтенсивності в 0,5 скотопічних кандел на 1 с на 1 м^2 [5; 12].

Після закінчення спостереження здійснювали евтаназію введенням нембуталу дозою 100,0 мг/кг, в/очер і контролювали положення стимулювальних електродів.

Результати дослідження обробляли за допомогою методу ANOVA і статистичного теста Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати засвідчили, що за умови розвитку цукрового діабету спостерігалися певні порушення з боку ЕРГ, які визначались у вигляді зменшення амплітуди b-хвилі на 45,3 % ($p<0,05$), а також зростання її латентного періоду на 9,6 % ($p>0,05$) порівняно з відповідними показниками в групі контролю (табл. 1). Крім того, збільшувався латентний період а-хвилі на 22,9 % ($p<0,05$) та зменшувалася швидкість її інкременту на 44,9 % ($p<0,05$) (див. табл. 1). З боку ОП спостерігали зростання латентного періоду їх виникнення на 30,8 % для W_2 та на 30,3 % для W_3 ($p<0,05$). Також їх амплітуда зменшувалася на 65,0 та 63,0 % відповідно ($p<0,05$).

Застосування МІГУ-4 (5,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалося зростанням амплітуди b-хвилі на 19,8 % порівняно з такою в групі хибностимульованих щурів із діабетом ($p>0,05$), яка, од-

Таблиця 1

Електроретинографічні показники у щурів із стрептозотоцин-викликаним цукровим діабетом за різних умов експериментального лікування, M±m

Показник	СТЗ-індукований діабет + лікування					
	Інтактні щури, n=10	Хибностимульовані щури з діабетом, n=9	МІГУ-4, n=11	МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n=10	ЕС мозочка, n=9	ЕС + МІГУ-4, n=9
Амплітуда b-хвилі, мкВ	403,6±24,3	220,7±15,0*	275,3±20,3*	297,5±17,5*$^{\#}$	248,6±11,8*	315,6±18,7*$^{\#}$
Латентний період a-хвилі, мс	25,6±1,5	33,2±1,8*	31,2±1,7	28,3±1,6	33,7±2,1*	27,4±2,0
Латентний період b-хвилі, мс	65,4±2,1	72,3±2,2	70,4±2,4	68,6±1,4	72,0±2,5	67,4±1,6
Швидкість зміни амплітуди а-хвилі, мкВ/мс	-26,3±2,5	-14,5±1,4*	-17,6±2,1*	-20,8±1,7*$^{\#}$	-15,8±1,5*	-22,7±2,0$^{\#@}$
Осциляторні потенціали						
Латентний період W_2, мс	27,8±1,3	40,2±2,6*	37,5±2,1*	33,0±1,6$^{\#}$	39,3±2,8*	31,2±1,5$^{\#@}$
Латентний період W_3, мс	37,3±1,6	53,5±3,1*	52,2±3,0*	49,4±1,9*	51,2±2,7*	47,2±2,2
Амплітуда W_2, мкВ	64,8±5,0	22,7±2,3*	28,3±2,9*	32,7±3,7*$^{\#}$	25,8±1,6*	35,5±4,2*$^{\#}$
Амплітуда W_3, мкВ	90,2±6,3	33,4±3,4*	42,8±4,1*	47,9±3,2*$^{\#}$	39,6±3,6*	52,3±4,7*$^{\#}$

Примітка. * — $p<0,05$ порівняно з показником у групі інтактних щурів; # — $p<0,05$ порівняно з показником у групі хибностимульованих щурів зі СТЗ-діабетом; @ — $p<0,05$ порівняно з показником у щурів з ЕС мозочка (метод ANOVA + тест Newman–Keuls).

нак, залишалася на 31,8 % нижчою від амплітуди b-хвилі, яку реєстрували у щурів із діабетом ($p<0,05$). При цьому латентний її період незначно зменшувався, порівняно з показниками у щурів із діабетом, на 2,7 % ($p>0,05$). Латентний період а-хвилі зменшувався на 6,0 %, порівняно з таким у групі хибностимульованих щурів ($p>0,05$), і був вищим від показника в групі інтактних щурів на 18,0 % ($p>0,05$). Швидкість зміни амплітуди а-хвилі також незначно збільшувалася, порівняно з такою в групі хибностимульованих щурів, — на 17,6 % ($p>0,05$) та залишалася більш низькою, ніж у інтактних щурів, — на 33,1 % ($p<0,05$). Латентний період ОП W_2 та W_3 під впливом МІГУ-4 скорочувався, порівняно з відповідними показниками в групі хибностимульованих щурів із діабетом, відповідно на 6,7 та 2,4 % ($p>0,05$), і при цьому відповідні показники перевищували такі в групі інтактних щурів на 25,9 та 28,6 % ($p<0,05$). Амплітуда хвиль W_2 та W_3 зростала, порівняно з такою у хибностимульованих щурів із діабетом, на 19,8 та 22,0 % ($p>0,05$) і одночасно була меншою, ніж у інтактних щурів, на 56,2 та 52,5 % відповідно ($p<0,05$).

Амплітуда b-хвилі на тлі застосування МІГУ-4 вищою дозою (25,0 мг/кг, в/очер) була вищою від такої, яка реєструвалася у щурів із діабетом, на 25,8 % ($p<0,05$) і залишалася меншою, порівняно з інтактними щурами, на 26,3 % ($p<0,05$). Латентний період а- та b-хвиль скорочувався, порівняно з хибностимульованими щурами, на 14,8 та 5,2 % відповідно ($p>0,05$). При цьому швидкість інкременту а-хвилі перевищувала відповідний показник у групі щурів з діабетом на 30,3 % ($p<0,05$) і залишалася меншою, ніж у інтактних щурів, на 21,0 % ($p<0,05$). Латентний період ОП W_2 та W_3, зменшувався, порівняно з показниками у щурів із діабетом, на 18,0 % ($p<0,05$) та 7,7 % ($p>0,05$) відповідно, при цьому латентність W_3 була на 24,5 % більшою, ніж у інтактних щурів ($p<0,05$). Амплітуда W_2 та W_3 перевищувала відповідні показники у хибностимульованих щурів із діабетом на 30,6 та 30,3 % відповідно ($p<0,05$) та залишалася на 49,5 та 46,9 % меншою порівняно з аналогічними показниками в групі інтактних щурів ($p<0,05$).

На тлі ЕС мозочка у щурів із діабетом амплітуда b-хвилі залишалася меншою, ніж у групі інтактних щурів, на 38,4 % ($p<0,05$), хоча зростала, порівняно з такою у щурів із діабетом (хибностимульовані тварини), на 11,2 % ($p>0,05$) (див. табл. 1). Латентний період а-хвилі залишався більшим на 24,0 % ($p<0,05$), а швидкість інкременту а-хвилі — нижчою на 40,0 % ($p<0,05$) порівняно з показниками в групі інтактних щурів. Латентний період ОП W_2 та W_3 був більшим, ніж у інтактних щурів, на 29,3 та 26,4 % відповідно ($p<0,05$), а їх амплітуда залишалася меншою на 60,2 та 56,1 % відповідно ($p<0,05$).

За умови одночасного застосування самостійно неефективних ЕС мозочка та МІГУ-4 амплітуда b-хвилі зростала, порівняно з такою в групі хибностимульованих щурів, на 30,1 % ($p<0,05$) та була меншою, порівняно з такою в групі інтактних щурів, на 21,8 % ($p<0,05$) (див. табл. 1). При цьому її латентний період незначно (на 17,5 %, $p>0,05$) скорочувався порівняно з аналогічним показником у групі щурів із діабетом ($p>0,05$). Латентний період а-хвилі скорочувався, порівняно з таким у щурів із діабетом (хибностимульовані тварини), на 17,5 % ($p>0,05$) і при цьому не відрізнявся від показника в групі інтактних щурів ($p>0,05$). Швидкість інкременту а-хвилі за цих умов збільшувалася, порівняно з показником у щурів із діабетом, на 36,1 % ($p<0,05$), була незначно (на 13,7 %) меншою, ніж у інтактних щурів ($p>0,05$). Цей показник також був достовірно (на 30,4 %) більшим, ніж у щурів з ЕС мозочка ($p<0,05$).

Латентний період ОП W_2 та W_3 перевищував показники в групі інтактних щурів на 10,9 та 21,0 % відповідно ($p>0,05$) і при цьому був меншим, ніж у хибностимульованих щурів із діабетом, на 22,4 % ($p<0,05$) та 11,8 % ($p>0,05$; див. табл. 1). Латентний період W_2 також був на 20,6 % меншим порівняно з таким у щурів із ЕС мозочка ($p<0,05$). Амплітуда ОП W_2 та W_3 залишалася меншою, порівняно з такою у інтактних щурів, на 45,2 та 42,0 % ($p<0,05$) і перевищувала відповідні показники у щурів із діабетом (хибностимульовані тварини) на 36,0 та 35,1 % ($p<0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умов формування СТЗ-викликаного діабету у щурів спостерігаються порушення з боку ЕРГ, які визначаються в термін 12 тиж. з моменту відтворення діабету. Так, за подібних умов реєструвалося подовження латентного періоду b-хвилі, зменшення її амплітуди, зниження швидкості інкременту а-хвилі. Крім того, реєструвалося збільшення латентного періоду та зменшення амплітуди ОП W_2 та W_3. Подібний характер порушень характерний для експериментального СТЗ-індукованого діабету [2; 3; 6]. В основі виникнення подібних розладів лежать механізми збільшення вільних радикалів, що негативно впливає на стан мембрани нейронів сітківки, а також викликає дегенеративно-апоптичні порушення з боку нейронів сітківки [3; 12].

Слід зазначити, що амплітуди хвиль b і а зростають при збільшенні періоду темнової адаптації, що може пояснювати певні розбіжності результатів у різних авторів щодо терміну виникнення діабет-провокованих змін з боку ЕРГ [6; 12]. Найбільший за амплітудою компонент ЕРГ — b-хвиля виникає в результаті збудження нейронів внутрішнього ядерного шару і є сумарним потенціалом збудження біполярних та мюллерівських клітин сітківки.

Між а-хвилею, яка може складатися з двох осциляцій — а1 та а2, що виникають за рахунок відповіді ковбочок і паличок відповідно, знаходиться до 6 ОП низької амплітуди [12]. Відсутність або ж редукція ОП може бути індикативною щодо порушень васкуляризації сітківки при розвитку ДР [14]. Дослідження ОП є інформативним щодо функціонального стану внутрішніх шарів сітківки. Згідно з результатами дослідження [8; 11], ОП можна підрозділити на такі, що детерміновані активністю фоторецепторів, що не залежать від генерування потенціалу дії, а також на ОП, генерування яких пов'язане з потенціалом дії в ланцюгах ON — типу нейронів внутрішніх шарів сітківки. Самі біполярні клітини, які є ON-клітинами, роблять відносно незначний внесок у генерування ОП порівняно з таким, який здійснюють горизонтальні клітини і нейрони OFF-нейрональних мереж.

Вплив, який чинить ЕС кори мозочка на ЕРГ, зводиться до запобігання діабет-провокованим порушенням. І в нашому дослідженні встановлено підвищення ефективності попередніх ЕС кори мозочка на тлі застосування препарату МІГУ-4. Тимчасом самостійне застосування МІГУ-4 відносно високою дозою (25,0 мг/кг, в/очер) забезпечувало виражену протективну дію щодо діабет-викликаних порушень ЕРГ.

Подібне взаємне посилення застосованих чинників можна пояснити як здатністю обох викликати антиоксидантну дію [1; 3; 4; 7], так і можливим більш широким спектром ефектів. Так, сьогодні для електричних подразнень структур мозку визначено принципову можливість здійснювати епігенетичні впливи, забезпечувати гальмування активності системи прозапальних цитокинів [7]. Установлене зниження дофаміну в тканині сітківки при ДР [10] може бути компенсоване за допомогою ЕС структур мозку, у тому числі утворень мозочка, подразнення яких викликає підвищення вмісту дофаміну в сітківці [9].

Висновки

1. Розвиток ретинопатії у щурів із СТЗ-індукованим діабетом характеризується збільшенням латентного періоду і зменшенням амплітуди b-хвилі, зниженням швидкості змін амплітуди а-хвилі, а також зростан-

ням латентного періоду і зменшенням амплітуди осциляторних потенціалів W_2 та W_3, які виявляються в термін від 8 до 12 тиж. з моменту відтворення діабету.

2. Застосування препарату МІГУ-4 дозою 25,0 мг/кг, в/очер супроводжується запобіганням діабет-викликаним порушенням з боку ЕРГ.

3. Самостійне застосування ЕС кори мозочка (однократна щодобова стимуляція V–VII часточок палеоцеребелярної кори, 100 Гц) не запобігає діабет-провокованим порушенням ЕРГ, тимчасом як при поєднанні з МІГУ-4 в самостійно неефективній дозі (5,0 мг/кг, в/очер) спостерігається протективний вплив до діабет-викликаних порушень з боку ЕРГ, вираженість якого перевищує такий, що наявний при самостійному застосуванні зазначених чинників.

Ключові слова: експериментальний діабет, похідні нікотинової кислоти та германія, електричні стимуляції, мозочок, електроретинограма.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн В. Й., Сейфуліна І. Й. Вплив похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на фосфоліпід ний склад мембран при токсичному ураженні печінки. *Журнал АМН України.* 2008. Т. 14, № 1. С. 63–73.

2. Кресюн Н. В. Електроретинографічні зміни у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом за умов використання альфа-ліпоєвої кислоти і авастину. *Одеський медичний журнал.* 2014. № 2 (142). С. 32–36.

3. Кресюн Н. В., Годлевський Л. С., Сон Г. О. До механізмів формування ретинопатії при стрептозотоциновому діабеті на тлі електричних подразнень структур мозку. *Офтальмологічний журнал.* 2017. № 4. С. 51–54.

4. Кресюн Н. В., Годлевський Л. С., Сон Г. О. Стан мембран мітохондрій печінки щурів при цукровому діабеті та медикаментозній корекції. *Одеський медичний журнал.* 2017. № 1 (29). С. 5–12.

5. Aplication of the continuous wavelet transformation (CWT) for the automatic detection of interital epileptic discharges / T. V. Prybalovets et al. *Досягнення біології і медицини.* 2016. № 2. С. 4–6.

6. Development of electroretinographic alterations in streptozotocin-induced diabetes in rats / H. Sakai et al. *Ophthalmic Res.* 1995. Vol. 27. P. 57–63.

7. Ding A. D., Zhang H., Wang J. M. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2004. Vol. 40, № 6. P. 400–403.

8. Dong C. J., Agey P., Hare W. A. Origins of the electroretinogram oscillatory potentials in the rabbit retina. *Visual Neuroscience.* 2004. Vol. 21, № 1. P. 533–543.

9. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus / M. F. Dirx et al. *Brain.* 2017. Vol. 140, № 3. P. 721–734.

10. Gastinger M. J., Singh R. S. J., Barber A. J. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and ins-2-akita-diabetic mouse retinas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2006. Vol. 47. P. 3143–3150.

11. Kern T. S., Barber A. J. Retinal ganglion cells in diabetes. *The Journal of Physiology.* 2008. Vol. 586 (Pt 18). P. 4401–4408.

12. Kohzaki K., Vingrys A. J., Bui B. V. Early inner retinal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008. Vol. 49 (8). P. 3595–3604.

13. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes / M. Sasaki et al. *Diabetologia*. 2010. Vol. 53, № 5. P. 971–979.

14. Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals / R. Robinson et al. *Dis Model Mech.* 2012. Vol. 5 (4). P. 444–456.

Надійшла до редакції 03.04.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. П. Б. Антоненко, дата рецензії 06.04.2018

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський

ВПЛИВ НІАЦИН-ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТУ ТА ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ СТАРОЇ КОРИ МОЗОЧКА НА ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМУ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ

Вивчено електроретинографічні характеристики функціонального стану сітківки при експериментальному діабеті за умов застосування похідного ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманату $(NicH)_2$ [Ge $(OH)_2$ (Oedph)]. H_2O (МІГУ-4) як самостійно, так і в поєднанні з електричними стимуляціями палеоцеребелярної кори.

Експериментальний цукровий діабет моделювали в/очер застосуванням стрептозотоцину (СТЗ) («Сигма-Алдрич Рус», 50 мг/кг), МІГУ-4 вводили дозами 5,0 і 25,0 мг/кг, в/очер щодобово. Електричні стимуляції (ЕС, 100 Гц) V–VII часточок старої кори мозочка проводили щодобово однократно. Вимірювання електроретинографії проводили через 12 тиж. з моменту застосування СТЗ.

Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) запобігає викликаним діабетом порушенням електроретинограми. Комплексне застосування самостійно неефективних ЕС мозочка та МІГУ-4 (5,0 мг/кг, в/очер) ефективно запобігає порушенням латентності та амплітуди потенціалів ретинограми у щурів із СТЗ-провокованим діабетом.

Ключові слова: експериментальний діабет, похідні нікотинової кислоти та германію, електричні стимуляції, мозочок, електроретинограма.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, H. O. Son, L. S. Godlevsky

THE INFLUENCE OF NIACIN-OXIETILYDEN-DIPHOSPHONATE GERMANATE AND ELECTRICAL STIMULATIONS OF PALEOCEREBELLAR CORTEX UPON ELECTRORETINOGRAM IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Electroretinographic characteristics of the retina state in experimental diabetes under conditions of treatment with new derivative niacin-oxietilyden-diphosphonate germanate $(NicH)_2$ [Ge $(OH)_2$ (Oedph)] were studied. H_20 (MIGU-4) being delivered together with electrical stimulations of paleocerebellar cortex.

Exeprimental diabetes was modeled via i. p. streptozotocin (STZ) ("Sigma Aldrich ru", 50 mg/kg) administration. MIGU-4 was adiministered in dosages of 5.0 and 25.0 mg/kg, i. p. daily. ESs (100 Hz) of V-VII lobules of paleocerebellar cortex were performed one time per day. Electroretinography was performed in 12 weeks from the moment of STZ administration.

The treatment with MIGU-4 (25.0 mg/kg, i. p.) prevented diabetes induced deteriorations of electroretinogram. The combined usage of not-effective paleocerebellar ES as well as low dosage of MIGU-4 (5.0 mg/kg, i. p.) effectively prevented deteriorations of latency and amplitude of potentials identified in retinogram of rats with experimental STZ-induced diabetes.

Key words: experimental diabetes, niacin and germanium derivatives, electrical stimulations, cerebellum, electroretinogram.

УДК 616.853-053.2-085.213

М. П. Первак

ЕЛЕКТРИЧНІ ПОДРАЗНЕННЯ КОРИ МОЗОЧКА ВИКЛИКАЮТЬ БІЛЬШ ВИРАЗНИЙ ПРОТИСУДОМНИЙ ЕФЕКТ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ТИРОЗИНКІНАЗИ

Одеський національний медичний університет

Встановлено роль тирозинкінази у формуванні електростимуляційного кіндлінгу [9; 12]. Застосування інгібіторів тирозинкінази типу В запобігає формуванню кіндлінгового епілептичного синдрому [1; 4]. Тим же часом, активація тирозинкінази В однократним введенням нейтрофічного фактора мозку (BDNF) має своїм наслідком посилення судомних проявів, а хронічне застосування BDNF супроводжується протисудомною дією [12]. Так, у дослідженні [5] постійний характер підвищення вмісту BDNF досягався шляхом генетичної модифікації клітин та їх трансплантації в зону епілептогенезу. Встановлено значне пригнічення каїнат-провокованих умов при застосуванні BDNF, що спостерігалось на 7-му добу використання епілептогену. Застосування інгібіторів тирозинкінази В визнається перспективним підходом щодо лікування резистентних форм епілепсії [9; 12].

З другого боку, стимуляційні впливи факторами фізичної природи, які мають своїм наслідком розвиток протиепілептичного ефекту, викликають активацію BDNF-тирозинкіназного сигнального шляху [3; 10; 11]. До останнього часу не вивчали ефективність застосування електричних стимуляцій (ЕС) структур мозку за умови застосування інгібіторів тирозинкінази В.

Мета дослідження — вивчення впливу ЕС старої кори мозочка на судомну активність, викликану у щурів з пентилентетразол (ПТЗ)-індукованим кіндлінгом на тлі застосування інгібітора тирозинкінази В акситинібу [8].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на 60 щурах лінії Вістар масою 250–300 г, яких утримували за умов віварію Одеського національного медичного університету при 12-годинній зміні світла та темряви, постійній температурі 23 °С. Усі дослідження було виконано відповідно до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол від 10 жовтня 2008 р. № 84).

Хірургічні втручання — імплантацію електродів — виконували під анестезією, яку здійснювали введенням кетаміну (100,0 мг/кг, в/очер, «Фармак», Україна). При цьому біполярні стимулювальні ніхромові електроди діаметром 0,15 мм та міжелектродною відстанню 0,25–0,30 мм розміщували в старій корі мозочка за координатами: AP=-14,0 від брегми або -5,5 від лямбди; H=2,0; L=0,1 [7]. Реєструвальні електроди імплантували у вентральні відділи гіпокампа (AP=-4,3; L=4,5; H=8,0), а також фронтальну кору (AP=1,7; L=2,0; H=1,0) обох гемісфер за координатами атласу. Індиферентний електрод закріплювали в носових кістках. Електроди фіксували до поверхні черепа за допомогою швидкотверднучої стоматологічної пластмаси типу «Норакрил». Після 10–14 післяопераційних діб щурів використовували в спостереженні — відтворенні кіндлінгу та вивченні ефектів лікувальних чинників.

Кіндлінг моделювали шляхом щодобових однократних введень ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер, Sigma-Aldrich, США) протягом 21 доби [2; 6]. Тварин спостерігали протягом 30 хв з моменту застосування епілептогену. Виразність судом оцінювали за тривалістю латентного періоду виникнення перших судом, а також за шестибальною, шкалою тяжкості судом [2; 6]. До спостереження включали тварин, які демонстрували виникнення генералізованих клоніко-тонічних судом у відповідь на три останні введення ПТЗ.

Експериментальних тварин розподілили на такі групи:

— кіндлінгові щури хибностимульовані та з пероральним введенням фізіологічного розчину NaCl протягом 10 діб з моменту останнього кіндлінгового застосування ПТЗ — 10 тварин (група контролю);

— група із застосуванням електричних подразнень (ЕП) — 5 сеансів (8 щурів) і 20 сеансів (8 щурів);

— група із введеннями акситинібу — 5,0 мг/кг (9 щурів) та

10,0 мг/кг (8 щурів) протягом 10 діб;

— група із введенням акситинібу (5,0 мг/кг) та ЕП (5 сеансів) — 9 щурів;

— група із введенням акситинібу (10,0 мг/кг) та ЕП (5 сеансів) — 8 щурів.

Акситиніб ("Sigma Aldrich", США) застосовували дозами 5,0 та 10,0 мг/кг, перорально щодоби протягом 10 діб, починаючи через 24 год з моменту завершення формування кіндлінгу. Через 60 хв після 10-го застосування акситинібу вводили тестову дозу ПТЗ ("Sigma Aldrich", США). Групі контролю (хибнооперовані щури) за аналогічних умов вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl.

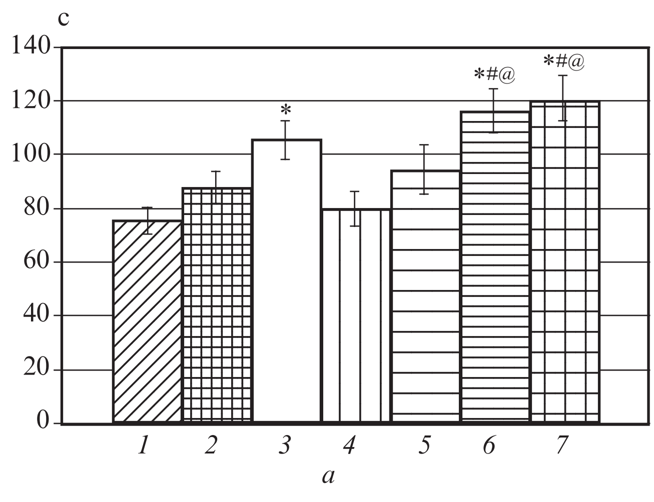
Електричні подразнення здійснювали за допомогою електростимулятора універсального ЕСУ-2 частотою 100 Гц, тривалістю імпульсу 0,25 мс та силою електричного струму 50–100 мкА. Тривалість окремого сеансу ЕП становила 4,5–5,0 с. При цьому інтенсивність ЕП була на 20 % меншою від такої, яка викликала поведінкові реакції у щурів. Здійснювали ЕП кожні 3,5–4,0 хв і через 15 хв після останньої ЕП вводили тестову дозу ПТЗ. Місцеположення електродів контролювали гістологічно після евтаназії, яку здійснювали шляхом введення надмірної дози (100,0 мг/кг, в/очер) нембуталу. В усіх випадках йшлося про їх розташування в межах VI часточки кори мозочка.

Електричну активність структур мозку реєстрували за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа "DX-5000" (Харків, Україна) при частоті опитування 256 Гц і записували на жорсткий диск для подальшої обробки.

Статистичний аналіз здійснювали із застосуванням методу ANOVA та тесту Newman–Keuls для оцінки латентного періоду виникнення судом. Тяжкість судом оцінювали за допомогою критерію U Mann–Withney. Для оцінки кількості тварин із судомними нападами використовували критерій z порівняння двох пропорцій.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати засвідчили, що на тлі застосування акситинібу дозою 10,0 мг/кг латентний період перших судом перевищував відповідний показник у групі контролю на 28,2 % ($p<0,05$), а на тлі застосування акситинібу меншою дозою подібне перевищення становило 14,1 % ($p>0,05$). Латентний період перших судом на тлі попередніх 5 та 20 сеансів ЕП мозочка зростав на 5,4 та 20,0 % ($p>0,05$). При поєднаному застосуванні акситинібу (5,0 мг/кг) та ЕП (5 сеансів) тривалість латентного періоду судом була на 35,0 % більшою, ніж у щурів групи контролю ($p<0,05$), а також перевищувала відповідні показники в групах із застосуванням акситинібу (5,0 мг/кг) на 24,3 % ($p<0,05$) та ЕП (5 сеансів) на 31,3 % ($p<0,05$; рис. 1, *а*).



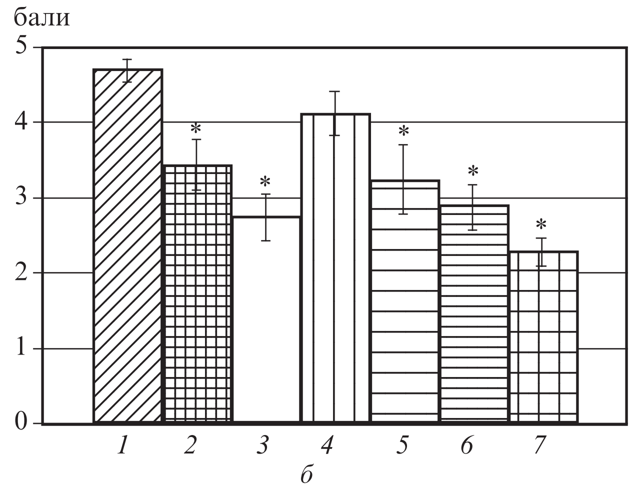


Рис. 1. Вплив акситинібу та електричного подразнення мозочка на показники латентного періоду *(а)* та тяжкість *(б)* кіндлінгових судом, викликаних введеннями пентилентетразолу щурам: за віссю абсцис — групи спостереження (*1* — контроль; *2* — АКБ (5,0 мг/кг); *3* — АКБ (10,0 мг/кг); *4* — 5 ЕП; *5* — 20 ЕП; *6* — АКБ (5,0 мг/кг) + 5 ЕП; *7* — АКБ (10,0 мг/кг) + 5 ЕП); за віссю ординат — досліджувані показники; АКБ — акситиніб; ЕП — електричне подразнення; * — $p<0,05$ порівняно до показника в групі контролю; # — $p<0,05$ порівняно до показника в групі щурів із застосуванням акситинібу дозою 5,0 мг/кг; @ — $p<0,05$ порівняно до показника в групі щурів із п'ятьма послідовними сеансами ЕП (для оцінки ЛП застосовано метод ANOVA та тест Newman–Keuls; для оцінки тяжкості судом — тест Kruskal–Wallis).

Тяжкість кіндлінгових судом на тлі застосування акситинібу в обох досліджуваних дозах (5,0 та 10,0 мг/кг) зменшувалася, порівняно до показника в групі контролю, на 26,8 та 41,5 % відповідно ($p<0,05$). При цьому в групі із застосуванням препарату дозою 5,0 мг/кг генералізовані судомні напади спостерігались у 5 із 9 щурів, тимчасом як у контролі вони реєструвались у всіх 10 щурів ($p=0,067$), а при застосуванні більш високої дози акситинібу подібні судоми реєструвались у 2 із 8 щурів ($p=0,004$). На тлі ЕП мозочка тяжкість судом зменшувалась — при 5 сеансах на 12,1 % ($p>0,05$), а при 20 — на 30,9 % ($p<0,05$) порівняно до групи контролю. При цьому здійснення 5 сеансів ЕП запобігало генералізованим клоніко-тонічним судомним нападом у 2 із 8 щурів ($p>0,05$), а при 20 сеансах ЕП-напади запобігались у 5 із 8 щурів ($p=0,016$; рис. 1, *б*).

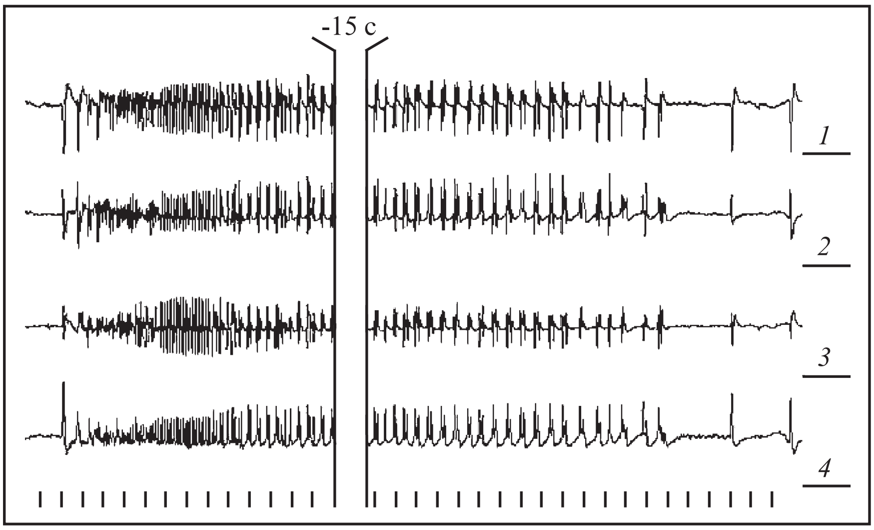


Рис. 2. Прояви судомної активності, провокованої застосуванням пентилентетразолу (30,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгового щура (10 діб з моменту завершення кіндлінгу та 7,5 хв з моменту застосування тестової дози). На рис. 2–4: *1*, *3* — фронтальні відділи кори головного мозку відповідно лівої та правої півкуль; *2, 4* — вентральний гіпокамп відповідно лівої та правої півкуль мозку. Калібрування – відстань між горизонтальними рисками справа — 2050 мкВ; вертикальні штрихи внизу рисунка — 1 с

Тяжкість ПТЗ-провокованих судом за умов поєднаного застосування 5 сеансів ЕП та акситинібу (5,0 мг/кг) була меншою, ніж у контролі, на 38,7 % ($p<0,05$), а при застосуванні акситинібу дозою 10,0 мг/кг — на 51,3 % ($p<0,05$; див. рис. 1, *б*). При цьому генералізовані клоніко-тонічні напади реєструвались у 2 із 8 щурів ($p=0,004$) у групі із застосуванням меншої дози акситинібу та були відсутніми у щурів при використанні більшої дози препарату ($p<0,001$).

Дослідження електрографічних характеристик ПТЗ-викликаних кіндлінгових судом засвідчило, що в контролі застосування тестової дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалося виникненням генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, протягом яких у структурах мозку реєструвались іктальні епілептичні розряди тривалістю від 18 до 65 с та амплітудою окремих потенціалів від 0,5 до 1,8 мВ (рис. 2).

Введення тестової дози ПТЗ щурам, яким протягом 10 діб застосовували акситиніб (10,0 мг/кг), викликало появу синхронізованих іктальних потенціалів тривалістю від 10 до 27 с і амплітудою окремих потенціалів від 0,3 до 1,5 мВ (рис. 3). У період формування подібних розрядів реєструвалися клонічні судоми м'язів тулуба та передніх кінцівок у 5 із 8 щурів (див. рис. 3).

У щурів із застосуванням акситинібу (10,0 мг/кг) після 5 ЕП кори мозочка, які не були ефективними щодо запобігання судомам, у відповідь на застосування тестової дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) виникали спайкові потенціали амплітудою від 0,2 до 2,0 мВ, які мали частоту генерування 5–15 за хвилину та формували періоди

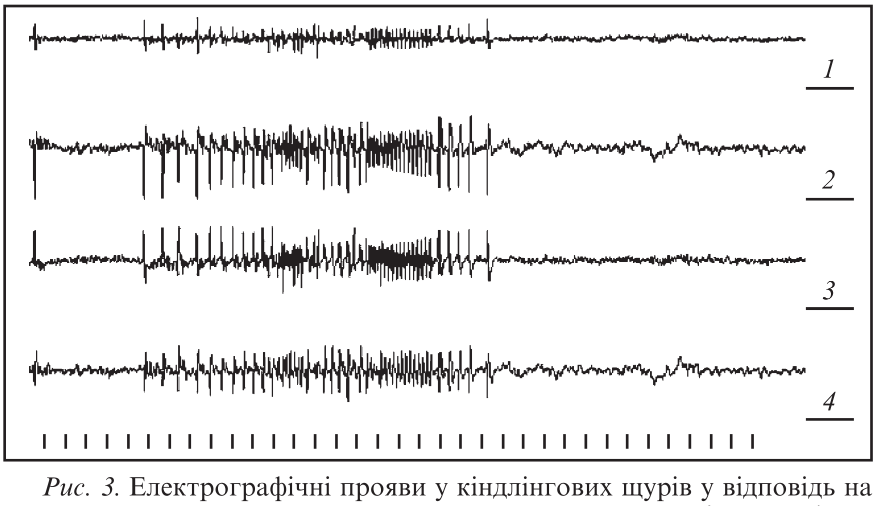


Рис. 3. Електрографічні прояви у кіндлінгових щурів у відповідь на тестове застосування пентилентетразолу дозою 30,0 мг/кг на тлі попередніх введень акситинібу 10,0 мг/кг, перорально, протягом 10 діб

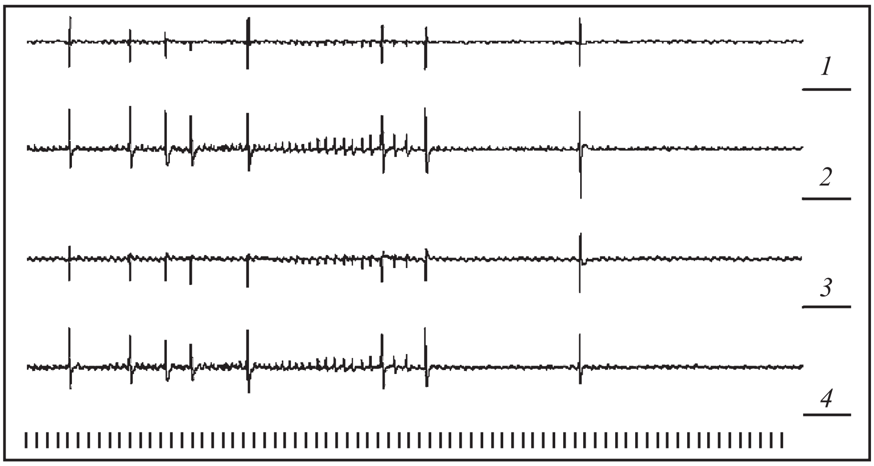


Рис. 4. Прояви ПТЗ-провокованої судомної активності у щурів із застосуванням акситинібу та електростимуляції кори мозочка

більш високої частоти до 45 за хвилину (рис. 4). У період розвитку подібної активності у щурів реєструвалися поведінкові клонічні судоми м'язів тулуба і кінцівок.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ЕП кори мозочка кількістю 20 сеансів ефективно запобігає виникненню генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, провокованих введенням ПТЗ щурам зі сформованим кіндлінг-синдромом. Виразний протекторний вплив також викликало застосування акситинібу у вищій із досліджуваних доз (10,0 мг/кг, перорально). Вказані ефекти збігаються з раніше наведеними результатами досліджень [1; 4; 6]. Новим та принципово важливим фактом є встановлене в нашому дослідженні взаємне посилення протисудомного впливу акситинібу та ЕП палеоцеребелярної кори, які застосовувались в неефективних дозах та режимі відповідно, що виявлялось у вигляді подовження латентного періоду перших судом, усунення генералізованих клоніко-тонічних нападів та іктальних електрографічних розрядів.

Вказане взаємне посилення можна розглядати з позицій вивільнення BDNF як гуморального посередника протисудомних впливів структур мозочка. Причому в нашому дослідженні йшлося про тимчасові подразнення, які повинні викликати відповідно тимчасове зростання вмісту BDNF у структурах мозку, що, згідно з результатами [5], має полегшити генерування епілептичної активності. Однак, зважаючи на гальмування активності тирозинкінази B, викликане акситинібом, подібний підйом BDNF міг би індукувати інші, не пов'язані з активацією сигнального шляху BDNF/TrkB впливи. Можливо також, що на тлі усунення BDNF-індукованого полегшення епілептичної активності реалізуються інші, наприклад, ГАМК- або норепінефрин-залежні механізми реалізації протисудомної дії ЕП палеоцеребелярної кори.

Висновки

1. Кіндлінгова епілептична активність, викликана за допомогою повторних введень ПТЗ підпороговою дозою (30,0 мг/кг, в/очер), пригнічується на тлі десятидобового застосування акситинібу — інгібітора тирозинкінази В.

2. Поєднане введення неефективних при самостійному застосуванні акситинібу (5,0 мг/кг) та електричних подразнень VI часточки палеоцеребелярної кори (100 Гц, 5 сеансів ЕП) запобігало виникненню поведінкових та електрографічних кіндлінгових судом, викликаних тестовим застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер).

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, тирозинкіназа, електричні стимуляції, мозочок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Коболев Е. В., Мустяца В. Ф., Дроздова Г. А. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома. Одесса, 2010. 352 с.

2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг как модель эпилептической активности. Одесса, 1999. 270 с.

3. Activated brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in rat dorsal and ventral hippocampi following 10-day electroconvulsive seizure treatment / Sh. Enomoto et al. *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 660. P. 45–50.

4. Chubach V. S., Muratova T. N., Myronenko S. I., Godlevsky L. S. Antiepileptic effects of axitinib on pentylenetetrazol — induced kindling in rats. 31st International Epilepsy Congress, Istanbul, Turkey, 5th–9th Sept., 2015. *Epilepsia.* Vol. 56 (Suppl. 1). P. 3–262. doi: 10.1111/epi. 13241.

5. BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats / S. Kuramoto et al. *Brain Res.* 2011. Vol. 1368. P. 281–289.

6. Anxiolytic and antidepressive effects of electric stimulation of the paleocerebellar cortex in pentyelenetetrazol kindled rats / L. S. Godlevsky et al. *Acta Neurobiologiae Experimental.* 2014. Vol. 74. P. 456–464.

7. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Sydney: Academic Press Inc., 1998.

8. Scagliotti G., Govindan R. Targeting angiogenesis with multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2010. Vol. 15. P. 436–446.

9. Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body / D. K. Bender et al. *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. P. 1424–1436.

10. Shih H. C., Kuan Y. H., Shyu B. C. Targeting brain-derived neurotrophic factor in the medial thalamus for the

treatment of central poststroke pain in a rodent model. *Pain*. 2017 Jul. Vol. 158 (7). P. 1302–1313.

11. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Employs trkB Signaling for Neuroprotection and Functional Restoration / D. L. Fischer et al. *The Journal of Neuroscience*. 2017. Vol. 37, N 28. P. 6786–6796.

12. Xu B., Michalski B., Racine R. J., Fahnestock M. The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes. *Neuroscience*. 2004. Vol. 126, № 2. P. 521–531.

Надійшла до редакції 03.04.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Р. С. Вастьянов, дата рецензії 05.04.2018

УДК 616.853-053.2-085.213
М. П. Первак
ЕЛЕКТРИЧНІ ПОДРАЗНЕННЯ КОРИ МОЗОЧКА ВИКЛИКАЮТЬ БІЛЬШ ВИРАЗНИЙ ПРОТИСУДОМНИЙ ЕФЕКТ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ТИРОЗИНКІНАЗИ

Активність тирозинкінази В забезпечує формування пентилентетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу, а також реалізацію впливу BDNF на судомну активність. Застосування BDNF може викликати як активацію, так і пригнічення судом, а його рівень змінюється при електричних подразненнях (ЕП) мозку.

Мета роботи полягала у вивченні впливу ЕП мозочка на судомну активність, викликану у щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом на тлі застосування інгібітору тирозинкінази В акситинібу.

Поєднане застосування самостійно неефективних акситинібу (5,0 мг/кг) і ЕП мозочка (5 сеансів) запобігає виникненню поведінкових та електрографічних проявів судом, викликаних тестовим введенням ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів.

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, тирозинкіназа, електричні стимуляції, мозочок.

UDC 616.853-053.2-085.213
M. P. Pervak
ELECTRICAL STIMULATIONS OF CEREBELLAR CORTEX INDUCE MORE PRONOUNCED ANTISEIZURE EFFECTS AFTER TYROSIN-KINASE ACTIVITY INHIBITION

Tyrosine-kinase B activity plays the critical role in both pentylenetetrazol (PTZ) — induced kindling development and BDNF action upon seizure activity. BDNF administration induces both activation and inhibition of seizures, and it's level is regulated along with brain electrical stimulations (ES).

Aim of the work was confined to the investigation cerebellar ES effects upon PTZ-induced kindled seizure activity at the background of tyrosine-kinase B activity inhibition with axitinib.

Combined usage of not-effective dosage of axitinb (5.0 mg/kg) and paleocerebellar ES (5 trials) prevented behavioral and electrographic seizures, induced in kindled rats with testing dosage of PTZ (30.0 mg/kg, i. p.).

Key words: kindling, pentylenetetrazol, tyrosine-kinase, electrical stimulation, cerebellum.

УДК 617.51-001-06:616.1/6-091-092.9-053

О. Л. Холодкова, *д-р мед. наук, проф.,*
Р. В. Прус

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ, МІОКАРДА І НИРОК ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

Одеський національний медичний університет

Для сучасної медицини суттєвою та домінуючою проблемою є черепно-мозкова травма (ЧМТ). За даними ВООЗ, поряд з онкологічними і серцево-судинними захворюваннями травматичні хвороби посідають третє місце серед причин інвалідності та летальності населення [1]. У структурі ЧМТ значна їх частина припадає на дитячий травматизм. Відомо, що клінічні прояви й ускладнення після ЧМТ у постраждалих дитячого віку мають принципові відмінності від травм дорослих, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями даного віку [2].

Відомо, що в гострому періоді після ЧМТ виникають церебровісцеральні порушення, які запускають цілий каскад молекулярних змін та призводять до нейродинамічних і деструктивних порушень у внутрішніх органах [3]. Саме це є причиною виражених морфологічних змін у печінці, міокарді і нирках травмованих — як дорослих, так і дітей.

Проте досі залишаються маловивченими морфологічні та мофрометричні зміни у внутрішніх органах експериментальних тварин залежно від віку та часу перебування в гострому періоді ЧМТ.

Метою нашої роботи було вивчити та порівняти морфологічні зміни у печінці, нирках і міокарді статевозрілих та статевонезрілих щурів після ЧМТ у період гострої реакції на травму (на 3-тю та 5-ту добу).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 30 статевозрілих (3-місячних, масою 180–230 г) і 30 статевонезрілих (20-денних, масою 20–25 г) білих щурах лінії Вістар. Для кожної групи були виділені інтактні групи порівняння відповідного віку. Механічну ЧМТ легкого ступеня тяжкості моделювали шляхом вільного падіння вантажу в тім'яно-потиличну ділянку черепа з метою відтворення дифузного ураження мозку. Для статевозрілих щурів, за відомою методикою [4], застосовували вантаж масою 5 г, а для статевонезрілих — 2 г.

На 3-тю та 5-ту добу після ЧМТ тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії (інгаляційне передозування ефіром). Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином за загальноприйнятою методикою [5]. Мікроскопічне дослідження органів проводили з використанням світлового мікроскопа "Leica-DMLS" і стандартних методик морфометрії.

Експерименти виконані із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Результати дослідження та їх обговорення

Морфологію внутрішніх органів статевозрілих і статевонезрілих щурів вивчали на 3-тю добу після експериментальної механічної ЧМТ. В усіх досліджуваних органах статевозрілих і статевонезрілих щурів відзначалися чіткі морфологічні зміни. Так, у печінці статевозрілих щурів спостерігалися повнокров'я судин з дискомплексацією гепатоцитів, виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація (рис. 1).

Водночас у печінці статевонезрілих щурів виявлялися спустошення та дилатація крупних судин з ділянками вогнищевого некрозу гепатоцитів (рис. 2).

У нирках статевозрілих тварин відзначалися поодинокі ділянки зморщування клубочків, діапедезні крововиливи в мозкову речовину й ішемія кіркової речовини (рис. 3). Морфологічні зміни нирок статевонезрілих щурів характеризувалися розширенням звивистих канальців з ділянками некрозу на межі кіркової та мозкової речовин (рис. 4).

У міокарді статевозрілих тварин виявлялися дискомплексація кардіоміоцитів, гемостаз у коронарних судинах (рис. 5), а у статевонезрілих — явища стазу в судинах різного калібру (рис. 6).

Аналізуючи морфологію внутрішніх органів статевозрілих і статевонезрілих щурів на 5-ту добу після механічної експериментальної ЧМТ, реєстрували такі особливості.

Виражені морфологічні зміни спостерігалися в печінці та

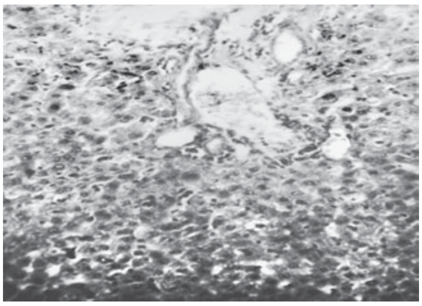


Рис. 1. Печінка статевозрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, повнокров'я судин, лімфогістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

Рис. 2. Печінка статевонезрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, спустошення великих судин, вогнищевий некроз гепатоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 40

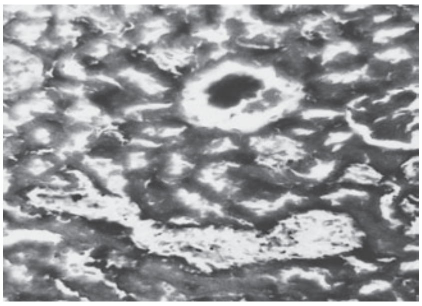


Рис. 3. Нирка статевозрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, зморщування клубочків, ішемія кіркової речовини. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

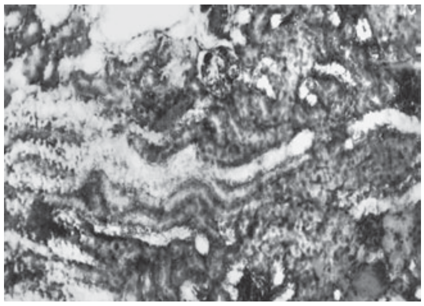


Рис. 4. Нирка статевонезрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, ішемія кіркової та мозкової речовин. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

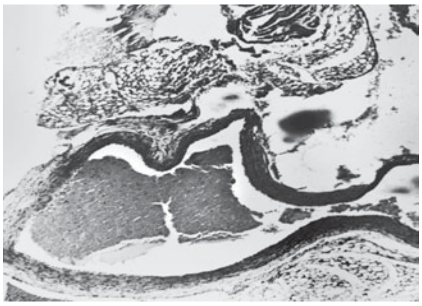


Рис. 5. Міокард статевозрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, гемостаз коронарних судин. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 40

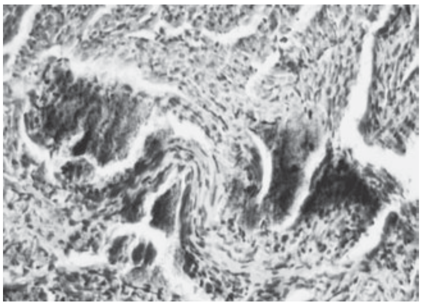


Рис. 6. Міокард статевонезрілого щура на 3-тю добу після черепно-мозкової травми, гемостаз судин різного калібру. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

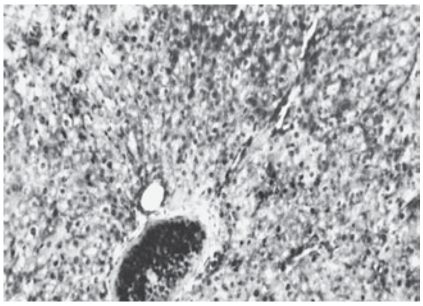


Рис. 7. Печінка статевозрілого щура на 5-ту добу після черепно-мозкової травми, вогнищеві ділянки ішемії гепатоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

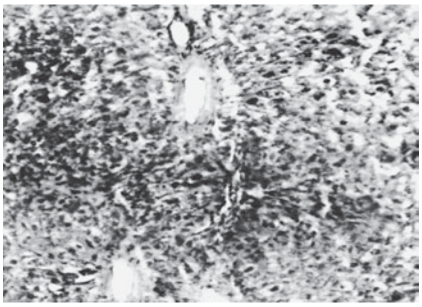


Рис. 8. Печінка статевонезрілого щура на 5-ту добу після черепно-мозкової травми, некроз гепатоцитів з дилатацією судин крупного калібру. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 200

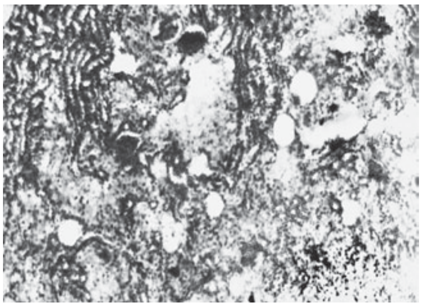


Рис. 9. Нирка статевозрілого щура на 5-ту добу після черепно-мозкової травми, спустошення капсули Шумлянського — Боумена, ішемія кіркової та мозкової речовин. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 100

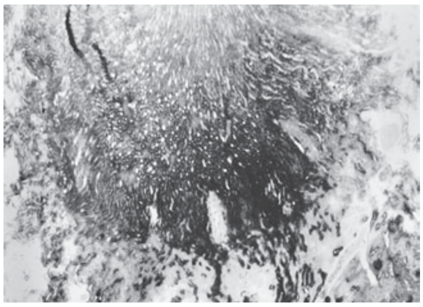


Рис. 10. Нирка статевонезрілого щура на 5-ту добу після черепно-мозкової травми, некроз кіркової та мозкової речовин. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 100

нирках як статевозрілих, так і статевонезрілих щурів. Так, у печінці статевозрілих тварин відзначалися вогнищеві ділянки ішемії гепатоцитів, спустошення судин великого калібру з дискомплектацією гепатоцитів (рис. 7).

У печінці статевонезрілих щурів виявлялися масивні ділянки ішемії та некрозу гепатоцитів з дилатацією всіх судин великого калібру (рис. 8).

У нирках дорослих тварин фіксували зменшення просвіту капсули Шумлянського — Боумена, розширення звивистих канальців, ділянки ішемії коркової та мозкової речовин (рис. 9).

У нирках статевонезрілих щурів, порівняно зі статевозрілими, відзначали більш виражені порушення, що супроводжувалися масивними ділянками некрозу кіркової та мозкової речовин, дилатацією судин великого калібру, наявністю еозинофільних і еритроцитарних конгломератів у канальцях, геморагічним просочуванням паренхіми органа та тканини миски (рис. 10).

У міокарді статевозрілих щурів не спостерігалося чітких морфологічних змін, на відміну від статевонезрілих, у яких визначалися незначна ішемія судин малого калібру та дискомплексація кардіоміоцитів (рис. 11).

Таким чином, можна відзначити, що у статевозрілих щурів на 3-тю добу після механічної ЧМТ легкого ступеня в печінці, міокарді і нирках виявлялися дисциркуляторні зміни у вигляді короткочасного спазму артерій і артеріол, які призвели до порушення кровообігу ішемічного типу з подальшими дистрофічними змінами. На 5-ту добу метаболічні зміни призвели до некротичних наслідків у печінці та нирках.

У статевонезрілих щурів на 3-тю добу в усіх досліджуваних органах відзначалися більш виражені морфологічні порушен-

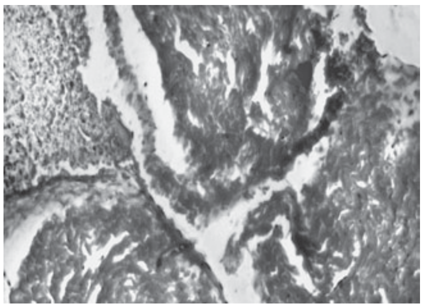


Рис. 11. Міокард статевозрілого щура на 5-ту добу після черепно-мозкової травми, ішемія судин малого калібру. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 100

ня, на відміну від статевонезрілих, які характеризувалися локальними ділянками ішемії та некрозу паренхіми органів, а вже на 5-ту добу виявлялися вогнищеві некрози паренхіми та судин.

Слід зазначити, що на 5-ту добу після експериментальної ЧМТ у статевозрілих тварин реєструються морфологічні порушення нирок та печінки, які були притаманні морфологічним змінам у статевонезрілих щурів на 3-тю добу. Це свідчить про те, що у статевонезрілих щурів унаслідок гострої ЧМТ патоморфологічні зміни в досліджуваних органах розвиваються швидше.

Дослідники вважають, що при черепно-мозковій травмі виникає низка церебровісцеральних порушень, які спричиняють цілий каскад молекулярних змін, що призводить до морфологічних порушень у паренхіматозних органах [3; 6]. Відомо, що при поєднанні нейродинамічних і деструктивних процесів у різних відділах головного мозку при ЧМТ також відбуваються порушення функцій внутрішніх органів [7].

Нами та іншими дослідниками було продемонстровано, що у статевозрілих щурів після ЧМТ у період гострої реакції на травму виявляються морфологічні порушення у паренхіматозних органах (печінка, нирки, міокард і легені), які проявлялися розладами кровообігу з подальшим дистрофічним процесом [6; 8]. Тобто доведено, що в період гострої реакції на травму патоморфологічні порушення виникають не лише в осередку безпосереднього механічного ушкодження, а й у різних внутрішніх паренхіматозних органах [6; 9].

Отримані результати демонструють існування певних морфологічних проявів у статевонезрілих щурів, порівняно зі статевозрілими, що дає нам перспективу надалі досліджувати дані органи після ЧМТ залежно від віку та часу після травми.

Висновки

Отже, результати проведеного дослідження демонструють, що на 3-тю та 5-ту добу після ЧМТ у статевозрілих щурів у печінці та нирках відзначалися порушення кровообігу ішемічного типу з подальшими дистрофічними змінами, на відміну від статевонезрілих тварин, у яких метаболічні розлади кровообігу призводили до некротичних змін. Характерною особливістю виявилося те, що у статевонезрілих щурів унаслідок гострої ЧМТ морфологічні зміни в досліджуваних органах розвиваються швидше.

Перспектива подальших досліджень. У перспективі буде вивчено зміни у внутрішніх органах статевозрілих і статевонезрілих щурів у більш відтермінованому періоді після ЧМТ легкого ступеня тяжкості, залежно від віку тварин, для розробки можливих профілактичних заходів і запобігання виникненню патоморфологічних проявів.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, морфологічні порушення внутрішніх органів, статевозрілі та статевонезрілі щури, печінка, міокард, нирки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кириченко А. Г. Клініко-епідеміологічні аспекти первинної інвалідності внаслідок черепно-мозкової травми. *Проблемы экологии и медицины.* 2012. № 1/2 (16). С. 30–33.

2. Гузева В. И. Детская неврология. Клинические рекомендации. Вып. 3. Москва: МК, 2015. 336 с.

3. Чепкий Л. П., Мінов С. В., Чернишов В. І. Патогенез, клініка, прогнозування та профілактика поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі. *Український нейрохірургічний журнал.* 2011. № 2. С. 56–59.

4. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми: пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28(2006.01). № u 2012 06594; заявл. 30.05.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

5. Волкова О. В., Элецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва: Медицина, 1982. 304 с.

6. Мерецький В. М. Структурно-морфологічні зміни внутрішніх органів щурів при черепно-мозковій травмі. *Шпитальна хірургія.* 2012. № 2 (58). С. 43–45.

7. Фурсов И. В., Могила В. В. Внечерепные осложнения черепно-мозговой травмы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013. Т. 16, № 3 (3). С. 146–149.

8. Peculiarities of structural changes in the liver, myocardium and kidneys of rats at different age under conditions of craniocerebral injury / O. Kholodkova et al. *Deutsher Wissenschaftsherold. German science herald.* 2017. № 3. P. 39–41.

9. Мерецкий В. Н. Нарушения энергетического метаболизма во внутренних органах при черепно-мозговой травме на фоне сахарного диабета. *Запорожский медицинский журнал.* 2013. № 5 (80). С. 46–50.

Надійшла до редакції 01.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. О. Ситнікова, дата рецензії 05.02.2018

УДК 617.51-001-06:616.1/6-091-092.9-053
О. Л. Холодкова, Р. В. Прус
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ, МІОКАРДА І НИРОК ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

Було досліджено морфологічні зміни в печінці, міокарді та нирках статевозрілих і статевонезрілих щурів на 3-тю та 5-ту добу після механічної експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Виявлено, що в усіх досліджуваних органах статевозрілих щурів на 3-тю добу відзначалися порушення кровообігу ішемічного типу з подальшими дистрофічними змінами, які на 5-ту добу призводили до некротичних змін. В усіх внутрішніх органах статевонезрілих тварин на 3-тю добу після ЧМТ фіксували локальні некротичні зміни, а на 5-ту добу — вогнищеві некрози паренхіми та судин. Характерною особливістю було те, що у статевонезрілих щурів унаслідок гострої ЧМТ легкого ступеня патоморфологічні зміни в досліджуваних органах розвивалися швидше.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, морфологічні порушення внутрішніх органів, статевозрілі та статевонезрілі щури, печінка, міокард, нирки.

UDC 617.51-001-06:616.1/6-091-092.9-053
O. L. Kholodkova, R. W. Prus
MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER, MYOCARDIUM AND KIDNEYS OF EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL INJURY DEPENDING OF THE AGE

Morphological changes in the liver, myocardium and kidneys of mature and immature rats on the 3rd and 5th day after mechanical experimental craniocerebral trauma were investigated. It was revealed that there were viloations of the circulatory circulation of ischemic type with subsequent dystrophic changes in all investigated organs of mature rats on the third day, which led to necrotic changes on V day. Local internal necrotic changes were observed in all internal organs of immature animals on the third day after CCT, and local necrosis of the parenchyma and vessels was revealed on the fifth day. A characteristic feature was that in the immature rats due to acute CCT of mild degree, pathomorphological changes in the investigated organs developed faster.

Key words: craniocerebral trauma, morphological disorders of internal organs, mature and immature rats, liver, myocardium and kidneys.

УДК 519.71+004.652.4+004.827

Д. М. Баязітов,
А. Б. Бузиновський,
Л. С. Годлевський, *д-р мед. наук, проф.,*
Д. В. Новіков

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З БОЛЬОВИМ ТАЗОВИМ СИНДРОМОМ

Одеський національний медичний університет

Прийняття рішень у хірургічній практиці у більшості випадків відбувається за умов дефіциту часу, що ускладнює пошук оптимального підходу як при діагностиці, так і обранні лікувальних заходів [1; 2; 4; 7; 9]. Тому визначення ефективності надання хірургічної допомоги з ідентифікацією моментів прийняття рішень лікарем-хірургом дозволяє зосередити увагу та застосувати відповідні технології — автоматизовані системи підтримки рішень хірурга на ключових етапах надання медичної допомоги пацієнтам хірургічного профілю [1; 2].

Приклад нечітко ідентифікованого захворювання, яке потребує застосування спеціалізованих діагностичних процедур, зокрема діагностичної лапароскопії, — больовий синдром тазового походження, що також локалізується в нижніх відділах живота пацієнта [5]. Зважаючи на значну кількість помилок при наданні хірургічної допомоги, а у пацієнтів із синдромом хронічного тазового болю вона може сягати половини обстежень [5; 7], розробка системи підтримки прийняття рішень є актуальним науково-практичним завданням [3; 6; 8].

Враховуючи високу поширеність хронічного больового синдрому у нижніх відділах живота невизначеної етіології, на який скаржаться від 13 до 25 % жінок репродуктивного віку, а також той факт, що у розвинених країнах від 10 до 35 % діагностичних лапароскопій та 12 % гістеректомій проводять з приводу хронічного тазового болю [5], проблема розробки методів діагностики та лікування захворювань, які спричинюють больові відчуття, набуває особливої актуальності.

Мета дослідження — визначення ефективності лікування у хворих зі скаргами на больовий тазовий синдром і біль у нижніх відділах живота за результатами ретроспективного аналізу історій хвороб, а також за результатами виконання хірургічних втручань із використанням різних технологій лапароскопічних операцій.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено відповідні клінічні випадки за даними історій хвороб 722 пацієнток, які отримали медичну допомогу в Одеській обласній клінічній лікарні в період з 2014 по 2017 рр. До подальшого вивчення було включено жінок віком від 17 до 45 років.

Критеріями включення пацієнток до спостереження були:

— репродуктивний вік жінок;

— наявність в анамнезі хворої больового синдрому тазового походження / больового синдрому в нижніх відділах живота;

— проведення лапароскопічного діагностичного втручання та виконання втручання за допомогою лапароскопічних технологій;

— можливість експертної оцінки ефективності застосованої діагностичної процедури, лікування і хірургічного втручання за показниками виникнення ускладнень, тривалості перебування в клініці та кількості повторних звернень по медичну допомогу.

Розрахунок ефективності проводили за показниками ймовірності та тривалості одужання, а також терміну повторного звернення, які вимірювали в добах. Повторним вважали звернення по медичну допомогу зі скаргами на больові відчуття в зоні нижніх відділів живота і таза, які виникли після завершення лікування й усунення відповідних скарг. Термін повторного звернення визначали як кількість діб з моменту припинення попереднього лікування до моменту відновлення проявів захворювання за період 6 міс. з моменту звернення пацієнта по медичну допомогу. Відповідно, відсутність повторного звернення з моменту припинення лікування, у тому числі повторного лікування за вказаний піврічний період, визначали як одужання пацієнта.

Відповідно до методики кількісної оцінки прийняття рішень [3; 8], оцінку результатів лікування проводили за показником ефективного періоду лікування (ЕПЛ), який включав суму тривалості лікування з одужанням, помножену на ймовірність одужання, та показник повторного звернення, помножений на ймовірність повторного звернення. Зважаючи на те, що тривалість періоду до повторного звернення знаходиться в оберненій залежності від ефективності лікування, для оцінки впливу даного фактора використовували обернену величину середньої тривалості періоду повторного звернення в групах пацієнтів, яку помножували на 100 та на ваговий коефіцієнт (10), що було необхідно для його урівноваження (порівняння) з показником тривалості періоду лікування та подальшим одужанням пацієнта.

В окремій групі пацієнтів (104 жінки) проводили оцінку безпосередньої ефективності застосування лапароскопічної діагностики та лікування.

З цією метою було запропоновано критерії клінічного результату:

— «відмінний» — виписування пацієнта не пізніше третьої доби з моменту виконання оперативного втручання, відсутність періопераційних ускладнень;

— «добрий» — виписування пацієнта не пізніше сьомої доби з моменту виконання втручання, слабкий або помірний больовий синдром з призначенням нестероїдних аналгетиків протягом не більше двох діб з моменту втручання;

— «задовільний» — виписування пацієнта в термін до двох тижнів з моменту операції, наявність больового синдрому, який потребує застосування нестероїдних аналгетиків, наявність періопераційних ускладнень, які не потребують повторного втручання;

— «незадовільний» — пізнє виписування, наявність періопераційних ускладнень і застосування додаткових хірургічних засобів (повторні оперативні втручання).

Результати обробляли за допомогою прийнятих у медико-біологічних дослідженнях методів описової та аналітичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика результатів хірургічного лікування за ретроспективними показниками. Величина ЕПЛ у пацієнтів з наявністю післяопераційних ускладнень, а також за умови відсутності внутрішньоопераційних ускладнень у 2,85 разу перевищувала таку, яка реєструвалась у пацієнтів без внутрішньо- та післяопераційних ускладнень (рис. 1). Подібне співвідношення, величина якого становила 1,63 разу, спостерігалось і у пацієнтів, яким спочатку проводили медикаментозне лікування, а після повторного звертання здійснювали хірургічне втручання. Також важливо зазначити, що величина ЕПЛ була вищою в усіх групах пацієнтів, яким спочатку проводили медикаментозне лікування, ніж у відповідних групах пацієнтів, яким надавали хірургічну допомогу без медикаментозного лікування (див. рис. 1).

Порівняльна ефективність безпосереднього хірургічного втручання. У групах пацієнтів з окремим виконанням апендектомії сумарна кількість відмінних і добрих результатів сягала 74,0 % при застосуванні традиційної мінілапароскопічної технології хірургічного втручання і 85,0 % при використанні УЗ-скальпеля ($p>0,05$; табл. 1). Відповідні співвідношення в групі жінок із втручаннями на придатках матки становили 64,7 та 93,3 % ($p>0,05$). При проведенні симультанних втручань кількість пацієнтів із відмінними та добрими результатами в групі з традиційним лапароскопічним втручанням дорівнювала 64,3 %, тимчасом як при застосуванні УЗ-скальпеля — 90,9 % ($p>0,05$).

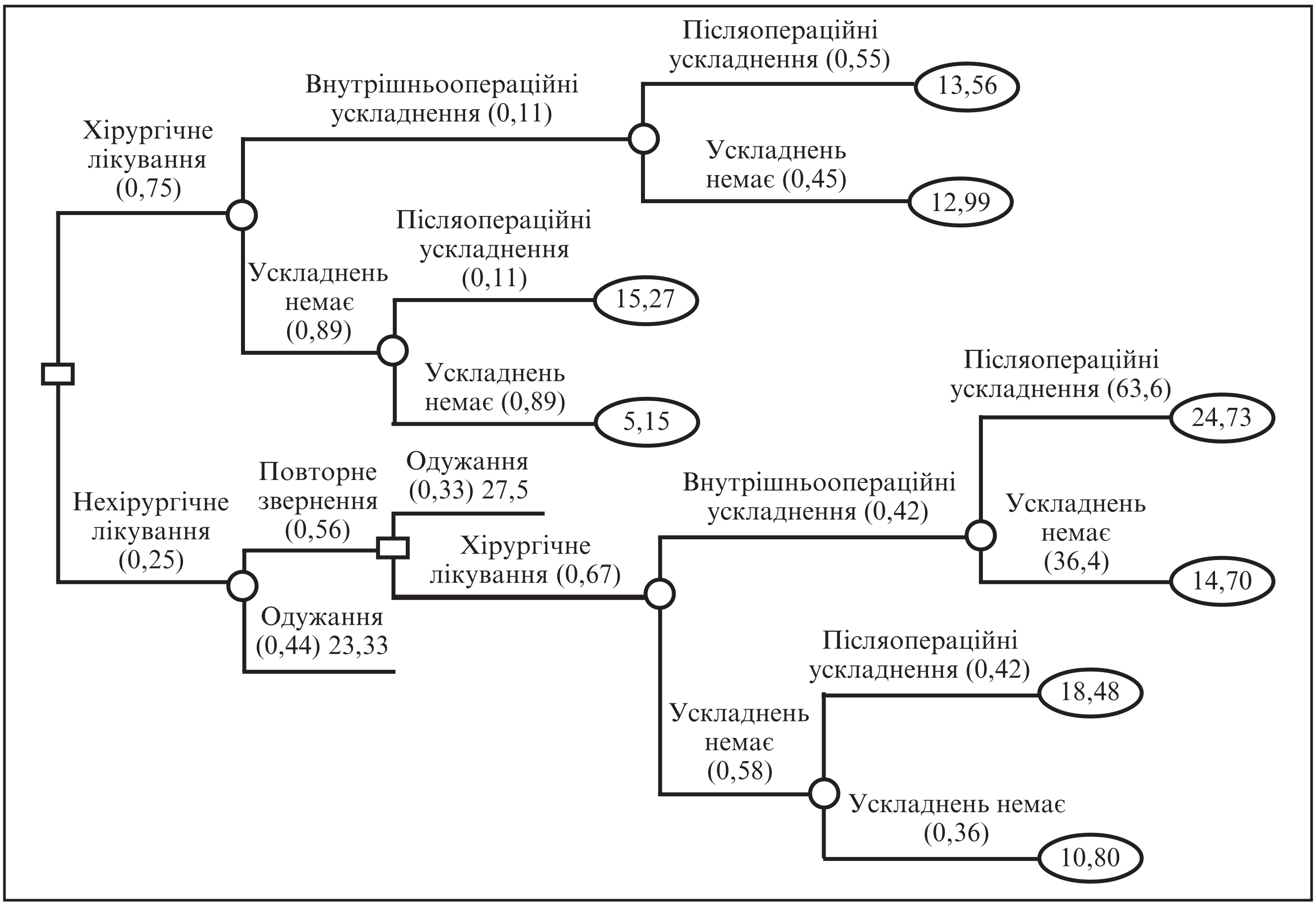


Рис. 1. Порівняння результатів лікування за перерозрахованим показником ефективного періоду лікування для груп пацієнтів з наявністю та відсутністю періопераційних ускладнень. У дужках наведено ймовірність відповідного стану, всередині еліпсів — показник ефективного періоду лікування (див. методику)

Слід зазначити, що в групі із застосуванням УЗ-скальпеля не реєстрували випадків незадовільних результатів лікування при проведенні самостійних втручань на придатках матки, а також при виконанні симультанних втручань, тимчасом як при традиційній мінілапароскопії кількість незадовільних результатів становила 5,9 та 14,3 % відповідно (див. табл. 1).

Загальна кількість відмінних і добрих результатів у групі з виконанням традиційного лапароскопічного втручання сягала 68,9 %, або 40 із 58 пацієнтів, тимчасом як аналогічний показник у групі пацієнтів, яким лапароскопічне втручання здійснювали із застосуванням УЗ-скальпеля, становив 89,1 %, або 41 із 46 пацієнтів ($p=0,026$; рис. 2). Загальна кількість задовільних і незадовільних результатів становила відповідно 31,0 та 10,9 % ($p=0,027$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що на етапі первинного огляду пацієнта відбувалося призначення хірургічного або медикаментозного

Таблиця 1

Клінічні результати лікування пацієнтів, %

Результат	Апендектомія		Втручання на придатках матки		Симультанні втручання		Усього
	ТЛ	УЗ-скальпель	ТЛ	УЗ-скальпель	ТЛ	УЗ-скальпель	
Відмінний	6 (22,2)	7 (35,0)	4 (23,5)	6 (40,0)	2 (14,3)	3 (27,3)	28 (27,0)
Добрий	14 (51,8)	10 (50,0)	7 (41,2)	8 (53,3)	7 (50,0)	7 (63,6)	53 (51,0)
Задовільний	5 (18,5)	2 (10,0)	5 (29,4)	1 (6,7)	3 (21,4)	1 (9,1)	17 (16,2)
Незадовільний	2 (7,4)	1 (5,0)	1 (5,9)	—	2 (14,3)	—	6 (5,8)
Усього	27	20	17	15	14	11	104

Примітка. ТЛ — традиційне лікування.

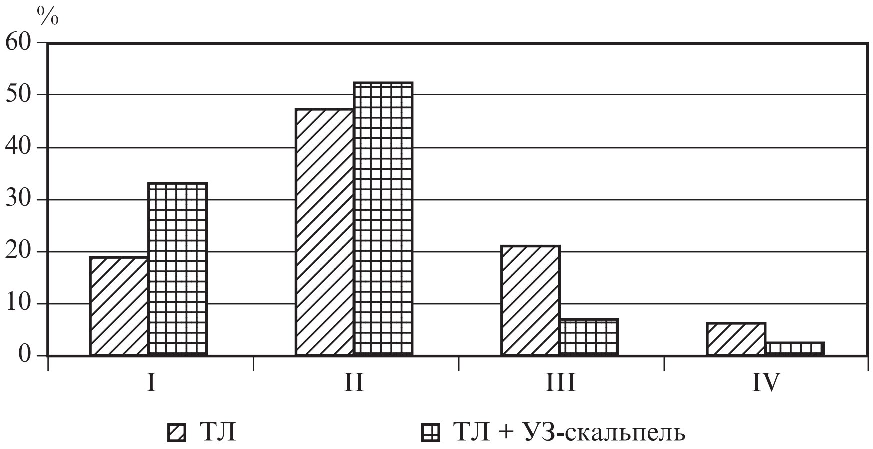


Рис. 2. Розподіл клінічних результатів лікування щодо видів і технологій хірургічних втручань. За віссю абсцис: I — відмінний; II — добрий; III — задовільний; IV — незадовільний результати лікування. За віссю ординат — кількість відповідних наслідків лікування (%) до загальної кількості пацієнтів у групах з традиційним лапароскопічним лікуванням та лапароскопічним лікуванням із застосуванням УЗ-скальпеля, які було прийнято за 100 %

лікування жінок і подібне рішення мало різні наслідки з урахуванням імовірності виникнення ускладнень і повторного звернення хворих по медичну допомогу. Так, у разі призначення одного лише медикаментозного лікування одужання, у тому числі після повторного звернення по медичну допомогу, яку також здійснювали медикаментозно, спостерігалося з імовірністю 0,44, водночас подібна ймовірність одужання після хірургічного лікування дорівнюла 0,89. Причому проведення хірургічного втручання у пацієнтів з попереднім медикаментозним лікуванням супроводжувалось одужанням, імовірність якого становила 0,36. Низька ефективність хірургічного лікування в цьому випадку може пояснюватися як стійкістю самого захворювання, яке не було усунуто за рахунок лише медикаментозного лікування, так і можливим подальшим розповсюдженням патологічного процесу [5; 7]. Загалом цей факт свідчить на користь якомога більш ранньої діагностики захворювання та застосування радикальних методів лікування.

Важливим результатом оцінки безпосередніх лапароскопічних втручань у жінок із больовим тазовим синдромом є більша їх ефективність при використанні УЗ-скальпеля порівняно з класичною лапароскопічною технологією лікування. При цьому суттєво важливою була практична відсутність незадовільних результатів. Згідно з наведеними результатами, найменша ефективність лікування спостерігалася під час симультанних втручань — як традиційних мінілапароскопічних, так і мінілапароскопічних втручань із використанням УЗ-скальпеля.

Отже, зважаючи на результати, зосереджувати ресурси системи підтримки рішень хірурга потрібно на етапах первинного та клініко-інструментального огляду пацієнтів, а також на етапі прийняття рішень щодо хворих, які відчули неефективність медикаментозних методів лікування.

Висновки

1. За результатами ретроспективного аналізу показників одужання та терміну повторного звернення пацієнтів визначено, що своєчасне хірургічне втручання з приводу больового тазового синдрому дозволяє отримати кращі результати клінічної ефективності порівняно з призначенням медикаментозного лікування.

2. Застосування хірургічного лікування у пацієнтів, які звернулися повторно після первинного призначення медикаментозного лікування, супроводжується більшою кількістю періопераційних ускладнень, тривалішим періодом перебування хворого в стаціонарі та частішими повторними зверненнями порівняно з групою пацієнтів, яким було надано хірургічну допомогу при первинному зверненні.

3. Таким чином, усього відмінних і добрих результатів при традиційному лікуванні домоглися у 40 (68,9 %) із 58 хворих, водночас аналогічний показник у групі пацієнтів, яким лапароскопічне втручання здійснювали із застосуванням УЗ-скальпеля, становило 41 (89,1 %) із 46 пацієнтів ($p<0,05$). Загальна ж кількість задовільних і незадовільних результатів становила відповідно 31,0 та 10,9 % ($p<0,05$).

Ключові слова: больовий тазовий синдром у жінок, лапароскопічна хірургія, УЗ-скальпель.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інформаційно-технічна система автоматизованої лапароскопічної діагностики / А. В. Ляшенко та ін. *Радіоелектроніка, інформатика, управління.* 2016. № 4. С. 90–96.

2. Егоров А. А., Микшина В. С. Модель принятия решения хирурга. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011. Т. 7, № 4. С. 178–181.

3. Кирьянов Б. Ф., Токмачев М. С. Математические модели в здравоохранении: учеб. пособие. Великий Новгород, 2009. 279 с.

4. Литвин А. А., Литвин В. А. Системы поддержки принятия реше-

ний в хирургии. *Новости хирургии.* 2014. № 1. С. 96–100.

5. Озерская И. А., Агеева М. И. Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста. Ультразвуковая диагностика. Москва: Издательский дом Видар-М, 2009. 299 с.

6. Розробка марківської моделі зміни станів пацієнтів в проектах надання медичних послуг / С. В. Руденко та ін. *Управління розвитком складних систем.* 2012. № 12. С. 86–89.

7. Kucey D. S. Decision analysis for the surgeon. *World J. Surg.* 1999. Vol. 23. P. 1227–1231.

8. Primer on medical decision analysis: Part 2-Building a tree / A. S. Detsky et al. *Med Decis Making.* 1997. Vol. 7. P. 126–135.

9. Sears E. D., Chung K. C. Decision analysis in plastic surgery: A Primer. *Plast Reconstr Surg.* 2010. Vol. 126, № 4. P. 1373–1380.

Надійшла до редакції 03.04.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Є. Вансович, дата рецензії 10.04.2018

УДК 519.71+004.652.4+004.827

Д. М. Баязітов, А. Б. Бузиновський, Л. С. Годлевський, Д. В. Новіков

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З БОЛЬОВИМ ТАЗОВИМ СИНДРОМОМ

Мета роботи — порівняти хірургічні та медикаментозні методи лікування жінок з хронічним больовим тазовим синдромом.

Відзначено, що ймовірність одужання при хірургічному втручанні була вищою, ніж при медикаментозному лікуванні, — 0,89 і 0,44 відповідно. Цей показник знижувався при неефективності медикаментозного лікування і за наявності періопераційних ускладнень.

Аналіз даних повторних звернень і одужання пацієнтів показав, що своєчасне проведення хірургічного лікування з приводу больового тазового синдрому дозволяє отримати кращі результати клінічної ефективності порівняно з медикаментозним лікуванням. Хірургічне лікування із застосуванням УЗ-скальпеля ефективніше порівняно з традиційним лапароскопічним втручанням.

Ключові слова: больовий тазовий синдром у жінок, лапароскопічна хірургія, УЗ-скальпель.

UDC 519.71+ 004.652.4+004.827

D. M. Bayazitov, A. B. Buzinovsky, L. S. Godlevsky, D. V. Novikov

THE ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC PAIN

Aim of the investigation was to give comparative estimation of the surgical and conservative treatment of women suffered from chronic pelvic pain.

The analysis which was performed revealed that probability of successful rehabilitation after surgical intervention was 0.89, while after conservative treatment it was 0.44. This index worsened after previous failure with the drug-based treatment and after precipitation of perisurgery complications.

The analysis of cases of repeated visiting as well as cases of successful rehabilitation of patients with pelvic pain revealed that in-time surgical treatment was followed with better results when compared with such ones after conservative treatment. The surgical treatment with ultrasound scalpel proved to be more effective when compared with the traditional laparoscopic surgery.

Key words: pelvic pain syndrome in women, laparoscopic surgery, ultrasound scalpel.

УДК 616.53-002:577.217.56:577.25:159.942

В. В. Бочарова, *канд. мед. наук*

ДЕТЕРМІНАНТНІ СКЛАДОВІ СТРЕСОВОЇ РЕАКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Зміни полісебаційного комплексу шкіри, що супроводжуються розвитком в ньому інфільтративних та ексудативних процесів (акне), незважаючи на значну кількість досліджень, з'ясовані недостатньо. Наразі вугрова хвороба належить до числа лідерів серед дерматологічних захворювань у осіб молодого віку; зростає чисельність резистентних до лікування форм дерматозу та розширюється віковий ценз даної категорії хворих [1].

Так звана таргетна терапія, спрямована на відомі сьогодні чотири ключові ланки патогенезу вугрової хвороби (кількісно-якісні зміни себума, порушення кератинізації фолікулярного каналу, інтенсивна колонізація проток сальних залоз *Propionbacterium acnes*, розвиток запалення в перифолікулярних ділянках), не завжди приводить до бажаної ефективності лікувальних заходів. Досить часто досягнутий ефект є нетривалим і потребує подальшої пролонгації терапевтичних заходів, що і визначає актуальність даної патології не тільки з медичної, а й соціально-економічної точок зору [2; 3].

Нерідко при обстеженні хворих на вугрову хворобу не завжди вдається у повному обсязі деталізувати всі наявні скарги, оскільки такі пацієнти належать до особливої групи з явними або замаскованими (спостерігається частіше) соціофобічними станами, що зумовлено передусім косметологічними дефектами шкіри обличчя. До таких станів можна зарахувати і досить розповсюджений синдром подразненого кишечнику, який є «супутником» різноманітних захворювань не тільки в дерматовенерології, а й в інших медичних спеціальностях (педіатрії, ендокринології тощо). Його частота, за різними даними, коливається в межах від 10 до 15 % серед дорослої популяції, а середній віковий діапазон знаходиться в межах від 20 до 50 років [4; 5].

Недостатнє врахування даного функціонального кишкового розладу (який також зазначають як синдром подразненої товстої кишки, дискінезія кишечнику, невроз кишечнику) і у хворих на вугрову хворобу може бути одним із чинників формування резистентних тяжких форм і тривалого перебігу дерматозу, що диктує необхідність більш детального та повного обстеження пацієнтів і може доповнити уявлення щодо етіопатогенетичних ланок вугрової хвороби, розширити на цій підставі існуючі лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на оптимізацію їх результативності.

Мета дослідження — встановити детермінантні складові стресової реакції у хворих на вугрову хворобу шляхом аналізу даних клінічного та психологічного їх обстеження.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 223 хворих на вугрову хворобу, чоловіків — 86 (38,6 %), жінок — 137 (61,4 %) у віці від 18 до 25 років. Діагноз встановлювався на підставі скарг, аналізу анамнестичних даних і даних об'єктивного обстеження. Ступінь тяжкості перебігу захворювання (для подальшої достовірної статистичної обробки даних) оцінювався в балах (у. б.) за комплексною характеристикою проявів захворювання: «легкий» ступінь вугрової хвороби — 1 у. б.; «середній» — 2 у. б., «тяжкий» — 3 у. б. (згідно з наказом МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання»).

Для визначення наявності або відсутності у хворих дисморфофобії проводилося їх анкетування за адаптованим до дерматологічної практики опитувальником. Отримані позитивні відповіді на поставлені запитання також оцінювалися в у. б. та сумувалися [6]. На наявність дисморфофобії вказувала сума 8 у. б. і більше, при цьому ступінь її тяжкості відповідав «помірному» — від 8 до 15 у. б., «середньому» — від 16 до 30 у. б., «тяжкому» — 31 у. б. і вище.

З метою діагностики синдрому подразненого кишечнику детально вивчалися скарги, анамнестичні й об'єктивні дані обстеження з боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за останні 3 міс., аналіз яких ґрунтувався на «Римських критеріях…» [7]. Реєструвалися такі кишкові симптоми:

1) абдомінальний біль (основний симптом);

2) інші симптоми з боку ШКТ (здуття, відчуття бурчання, метеоризм);

3) запори;

4) функціональна диспепсія інших відділів ШКТ;

5) позакишкові (негастроентерологічні) симптоми (головний біль мігренеподібного характеру, відчуття «грудки» при ковтанні; неможливість спати на лівому боці, порушення сну, стомленість, лабільність настрою, внутрішнє занепокоєння; міалгії, артралгії та ін.).

Кожний симптом оцінювали в 1 у. б.; на наявність синдрому подразненого кишечнику вказували 2 у. б. і більше обов'язково з наявністю абдомінального болю, а вищезазначені скарги спостерігалися не менше 3 днів на місяць протягом останніх 3 міс.

Статистичними методами проводили аналіз отриманих даних із використанням комп'ютерної ліцензованої програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., лицензія № AXXR712D833214FAN5): середні значення (M), їхні похибки (m), коефіцієнти кореляції (r); результати вважали статистично значущими на рівні 95 % ($p<0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

У обстежених хворих на вугрову хворобу (акне) ступінь її проявів, оцінений як легкий, спостерігався у 41 (18,4 %) пацієнта, середній — у 159 (71,3 %), тяжкий — у 23 (10,3 %). Топографія ураження включала шкіру обличчя, спини і грудей із переважанням гострозапальних (папулопустульозних) ефлоресценцій (елементів висипки).

Проведення психологічного дослідження (анкетування) показало наявність у всіх хворих дисморфофобії різного ступеня виразності: у 33 — помірного ступеня (середній бал — 12,21±1,90), у 178 — середнього (середній бал — 23,75±3,71) і у 12 — тяжкого (середній бал — 31,67±0,65).

Аналіз скарг та обстеження дозволили виявити захворювання з боку органів ШКТ у 187 (83,9 %) пацієнтів з вугровою хворобою, серед яких, перш за все, були гастродуоденіт (у 51 — 22,9 %) і гастрит (у 42 — 18,8 %), а також дискінезія жовчовивідних шляхів (у 37 — 16,6 %), панкреатит (у 35 — 15,7 %), холецистит (у 22 — 9,9 %). Окремо слід зазначити, що поглиблене вивчення анамнестичних даних і скарг дозволило встановити також наявність синдрому подразненого кишечнику у 176 (78,9 %) хворих на вугрову хворобу, при цьому такий симптом як абдомінальний біль завжди поєднувався із позакишковими симптомами і супроводжувався проявами метеоризму, «бурчанням» і схильністю до діареї та/або запорів, а ступінь його тяжкості був більш виразним у хворих на фоні наявних супровідних захворювань органів травлення.

Проведення кореляційного аналізу дозволило встановити значущі зв’язки різної сили між клінічними проявами вугрової хвороби, ступенем виразності дисморфофобії та проявами синдрому подразненого кишечнику (рис. 1). При цьому між ступенями виразності клінічних проявів на шкірі та тяжкістю дисморфофобії спостерігається пряма кореляційна залежність «високої» сили зв’язку (r=0,778).

Практично така ж пряма залежність спостерігається і між виразністю проявів синдрому подразненого кишечнику та дисморфофобії (r=0,763) — «висока» сила зв’язку (рис. 2).

Водночас між ступенем виразності клінічних проявів на шкірі та виразністю проявів даного кишкового синдрому сила зв’язку слабша (r=0,574) — «помітна» сила зв’язку (рис. 3).

Отримані дані можуть свідчити про те, що у хворих на вугрову хворобу синдром подразненого кишечнику має стрес-індукований характер, оскільки більшою мірою тісно корелює саме з дисморфофобією, яка за даними статистичного аналізу, у свою чергу, прямо залежить від тяжкості клінічних проявів на шкірі.

Також отримані дані збігаються з результатами досліджень більшості авторів, які вивчали проблему зв’язку порушень психофізіологічного стану

Рис. 1. Взаємозалежність ступеня тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби та дисморфофобії

Рис. 2. Взаємозалежність ступеня виразності синдрому подразненого кишечнику та дисморфофобії у хворих на вугрову хворобу

з тяжкістю перебігу вугрової хвороби. При цьому К. И. Разнатовский і А. Н. Баринова [8] зазначають, що не змінам в імунному й ендокринному статусі, а саме таким порушенням належить

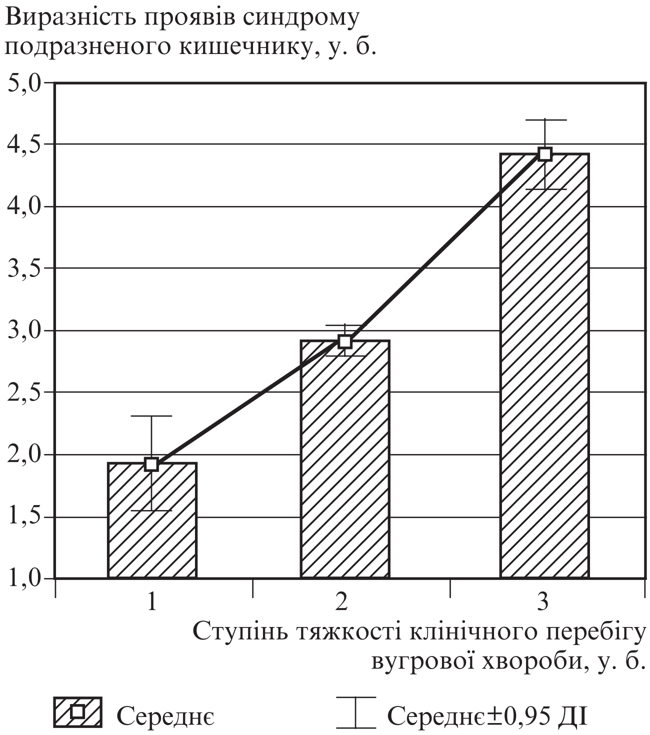


Рис. 3. Взаємозалежність тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби і ступеня виразності синдрому подразненого кишечнику

провідна первинна роль у патогенезі цього захворювання:

— на вугрову хворобу страждають підлітки та молоді люди, у яких імунна система вже сформована (вугрова хвороба не маніфестує в більш ранньому віці, а її перебіг поліпшується у дорослих);

— рівень статевих гормонів підвищується у пубертатному віці, але надалі його швидкого зниження не настає, а з віком у більшості пацієнтів захворювання регресує.

На думку цих авторів, підлітки та молоді люди найбільш принципово відрізняються від дорослих осіб неспроможністю адекватно оцінити «свої сили» та «своє положення» в суспільній ієрархії, що призводить до збільшення тривожності та «потрапляння» в «стан стресу». Наявність саме висипки на відкритих ділянках шкіри, причому без достовірної різниці від глибини її ушкодження, є потужним негативним прогностичним фактором і у хворих на вугрову хворобу, що знаходяться в стані цього постійного (так би мовити «кутанно детермінованого») стресу. Відбувається «запуск» патологічних механізмів, які сприяють погіршенню перебігу захворювання і, перш за все, порушенню діяльності місцевої DNIES (Diffuse Neuroimmunoendocrine System), які й знижують спроможність організму адекватно реагувати на проблеми мікробної колонізації не тільки сальних залоз, а й волосяних фолікулів. Крім місцевих змін DNIES, можуть відмічатися і системні зміни вмісту цитокінів у крові, тому активацію Th-механізмів, яка спостерігається у хворих на вугрову хворобу, розглядають як таку, що спрямована на зменшення ризику надмірного ушкодження організму [9]. Отже, стрес («кутанно детермінований») відіграє не тільки пускову, а й інтегруючу роль у розвитку вугрової хвороби.

Таким чином, у хворих на вугрову хворобу спостерігаються прямі кореляційні зв'язки між такими клінічними показниками, як тяжкість патологічного процесу на шкірі (перш за все відкриті ділянки тіла — обличчя), дисморфофобією (яка є наслідком візуально доступного косметологічного дефекту шкіри) та синдром подразненого кишечнику, що формується, у тому числі на фоні наявного стресу (дисморфофобії). При цьому сукупність клінічних його проявів залежить як від ступеня виразності дисморфофобії, так і від наявності супровідних захворювань з боку ШКТ (перш за все — хронічних запальних процесів слизових оболонок шлунка і дванадцятипалої кишки, дискінезій жовчовивідних шляхів). Все це призводить до підтримання наявного в організмі хворих на вугрову хворобу патологічного кола, насамперед, стрес-індукованого детермінованого різними складовими. Зокрема, «кутанно детермінована» складова (ефлоресценції на обличчі) тягне за собою розвиток «соціально детермінованої» (дисморфофобія) і «соматично детермінованої» складових (до якої можна включити наявність у хворих синдрому подразненого кишечнику), що і підтверджується результатами статистичного кореляційного аналізу.

Висновки та перспективи подальших досліджень

У хворих на вугрову хворобу, поряд з ключовими ланками патогенезу щодо ушкодження сально-волосяних фолікулів, значну роль у розвитку та клінічному перебігу патологічного процесу відіграють і такі детермінантні складові стресової реакції, як наявність косметологічного дефекту на шкірі обличчя («кутанна» складова), дезадаптація у суспільному житті («соціальна» складова), прояви розладів з боку органів шлунково-кишкового тракту («соматична» складова). Наявність комплексу детермінант стресової реакції у хворих на вугрову хворобу потребує подальших досліджень комплексного підходу до лікування таких пацієнтів і профілактики розвитку у них тяжких форм дерматозу.

Ключові слова: акне, кутанні, соціальні, соматичні стрес-складові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотная Л. А. Акне. Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине: кол. моногр. / ред. В. П. Федотова, А. И. Макарчука. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 317–335.

2. Lovaszi M., Szegedi A., Zouboulis C. C., Torocsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermato-Endocrinology*. 2017. doi:10.1080/19381980.2017.1375636.

3. Zouboulis C. C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alteration of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28. P. 527–532. doi:10.1111/jdv.12298.

4. Синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива. World Gastroenterology Organisation. 2015. 31 с.

5. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 3 (77). С. 27–31.

6. Дисморфофобії в косметологічній практиці / Г. В. Бочарова-Мараховська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2010. Випуск XXIII, № 2. С. 65–68.

7. The functional gastrointestinal disorders / Ed. D. A. Drossman. 3rd ed. McLean (USA): Degnon Associates, 2006. 1048 p.

8. Разнатовский К. И., Баринова А. Н. Себорея и вульгарные угри. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2011. 159 с.

9. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. Москва: Медицина, 2006. 384 с.

Надійшла до редакції 04.04.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. Л. Лебедюк, дата рецензії 06.04.2018

УДК 616.53-002:577.217.56:577.25:159.942

В. В. Бочарова

ДЕТЕРМІНАНТНІ СКЛАДОВІ СТРЕСОВОЇ РЕАКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Недостатнє врахування деяких даних клінічного обстеження інших органів і систем нерідко призводить до ігнорування важливих складових, що беруть участь у формуванні та перебігу патологічного процесу у хворих на вугрову хворобу.

У роботі наведені дані комплексного обстеження хворих на вугрову хворобу, що дозволило виявити у всіх пацієнтів дисморфофобію і значний відсоток синдрому подразненого кишечнику, а також встановити наявність кореляційних зв’язків між ступенем тяжкості вугрової хвороби, дисморфофобії та синдрому подразненого кишечнику. Це свідчить про те, що одночасно з ключовими ланками патогенезу дерматиту значну роль в його розвитку й перебігу відіграють і такі детермінантні складові стресової реакції, як кутанна (висипання на шкірі), соціальна (дисморфофобія) і соматична (синдром подразненого кишечнику).

Ключові слова: акне, кутанні, соціальні, соматичні стрес-складові.

UDC 616.53-002:577.217.56:577.25:159.942

V. V. Bocharova

DETERMINANT COMPONENTS STRESS RESPONSE IN THE PATHOGENESIS OF ACNE

The insufficient attention to some information of clinical examination of other organs and systems quite often leads to ignoring important constituents which take part in forming and course of pathological process in patients with acne.

The work presents the information of complex examination of patients with acne, which allowed to detect dysmorphophobia and considerable per cent of syndrome of irritated intestine in all patients, as well to establish the correlation between level of severity of acne, dysmorphophobia and syndrome of irritated intestine. It testifies that simultaneously with the key links of pathogenesis of dermatitis, considerable part in its development and course belongs to such determinant constituents of stressing reaction as cutaneous (eraptiont on a skin), social (dysmorphophobia) and somatic (disorders of GIT organs as the syndrome of irritated intestine).

Key words: acne, cutaneous, social, somatic stress components.

УДК 617.51/.53-006-036-085.835.3

О. О. Галай, *д-р. мед. наук*

КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ І ШИЇ

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

Злоякісні пухлини часто містять ділянки, що піддаються гострій або хронічній гіпоксії, хоча і з різним ступенем тяжкості при різних типах пухлин [1; 2]. Тяжка або тривала гіпоксія є шкідливою, адаптація до гіпоксичного мікросередовища дозволяє клітинам раку вижити і розростатися у цьому ворожому середовищі. Оскільки кисень необхідний для всіх основних процесів загоєння ран, включаючи опірність інфекціям, активацію фібробластів, осадження колагену, ангіогенез та епітелізацію [3], існує побоювання, що гіпербарична оксигенація (ГБО) матиме проліферативний ефект при злоякісних захворюваннях. Таким чином, протягом багатьох десятиліть увага була зосереджена на з'ясуванні того, чи сприяє ГБО прогресуванню раку. На початку 2000-х років J. Feldmeier et al. [4] і J. Daruwalla et al. [5] провели аналіз літератури стосовно ГБО та раку. Огляди включали як експериментальні, так і клінічні дослідження застосування ГБО при різних онкологічних захворюваннях, з додатковою терапією та без неї. В обох оглядах висновок полягав у тому, що ГБО не сприяє зростанню та прогресуванню раку, а використання ГБО у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями є безпечним.

Сьогодні ГБО-терапія широко застосовується при лікуванні патології голови і шиї. Цей метод ефективний при гіпоксичних станах у післяопераційному періоді, при лікуванні хірургічної інфекції та в інших напрямах. У хворих, прооперованих з місцево-розповсюдженими пухлинами ротової порожнини, гортані, ротоглотки та гортаноглотки, він сприяє збільшенню максимальної вентиляції легень. Необхідна для репараційниих процесів та повноцінної функціональної активності органів і систем енергія утворюється в результаті біологічного окиснення, при здійсненні якого вагому роль відіграє надходження кисню в організм, транспортування його до клітин та інтенсивність утилізації. Вплив ГБО сприяє зниженю гіпертензії у легеневій артерії, збільшенню резервних можливостей організму, підвищенню толерантності до фізичних навантажень, скороченню часу лікування і терміну перебування в стаціонарі [6; 7].

Мета роботи — проаналізувати результати застосування ГБО в оперованих хворих на місцево-розповсюджений рак органів голови та шиї на основі вивчення частоти післяопераційних ускладнень і рецидивів.

Матеріали та методи дослідження

У першу групу включено 198 (74,2 %) пацієнтів, які в комплексі післяопераційного лікування отримували сеанси ГБО. У 69 (25,8 %) хворих другої групи ГБО не застосовувалася. Розподіл кількості хворих відповідно до типу проведеної операцій наведений в табл. 1.

Вибір типу хірургічного втручання залежав від локалізації процесу і характеру росту пухлини.

Запальний процес, який розвивається в рані, може досягати різного ступеня вираженості. Робоча класифікація місцевих ускладнень, запропонована М. А. Кропотовим [8], враховує різноманітність і складність післяопераційних інфекційних ускладнень, тяжкість стану хворого, лікувальні підходи і можливість самостійного загоєння рани або необхідність повторних оперативних втручань і тривалого перебування хворого у стаціонарі.

Легкий ступінь — розходження країв післяопераційної рани без запалення в навколишніх тканинах.

Середній ступінь — значне розходження країв рани, крайовий або частковий некроз клаптів, що використовувалися для закриття дефектів, формування нориці.

Тяжкий ступінь — утворення глибокої рани з розповсюдженням запалення на м'які тканини і шкіру шиї, підщелепної ділянки з формуванням оростоми і втягненням у запальний процес нижньої щелепи.

Вкрай тяжкий ступінь — значний некроз як шкірного фрагмента, так і переміщеного клаптя з розповсюдженням гнійно-запального процесу на глибокі шари шиї з втягненням стінок магістральних судин і загрозою арозійної кровотечі; загальна ареактивність організму та септичний стан.

Залежно від перебігу захворювання на фоні лікування та його ефективності визначали кількість і частоту сеансів ГБО, що проводилися в одномісній барокамері БЛКС-301. Сеанси розпочинали як у першу добу, так і на 3–4-й день після проведеної операції. При відносно за-

Таблиця 1

Розподіл хворих відповідно до проведеної операції

Тип хірургічного втручання	Перша група	Друга група
Ларингектомія, лімфодисекція	49	20
Резекція дна ротової порожнини, язика, лімфодисекція	35	12
Фаринголарингектомія, лімфодисекція	5	—
Резекція верхньої щелепи	9	3
Резекція нижньої щелепи, дна ротової порожнини, лімфодисекція	37	8
Резеція ротоглотки, лімфодисекція	21	8
Тиреоїдектомія, лімфодисекція	17	9
Тиреоїдектомія, циркулярна резекція трахеї	3	—
Пластичне закриття орофарингостом	7	2
Комплексна лімфодисекція	15	7
Разом	198	69

довільному стані хворого проводили по одному сеансу на день. Доза кисню визначалася режимом ГБО, який включає рівень робочого тиску, час перебування хворого під цим тиском, кількість і тривалість сеансів, час інтервалів між ними. Частіше за все проводили 7–10 сеансів ГБО з тиском кисню в межах 1,0–1,5 абсолютних атмосфер тривалістю 30–40 хв кожний. Для захисту від можливої кисневої інтоксикації за 30 хв до сеансу вводили аскорбінову кислоту, седуксен або димедрол.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінюючи загоєння післяопераційних ран в обох групах загалом, встановили, що ранові ускладнення у першій групі відмічено у 37 (18,7 %) хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Ступінь післяопераційних ускладнень у групах, абс. ($M \pm m_p$, %)

Ступінь ускладнення	Перша група	Друга група
Легкий	23 (11,6±2,3)	4 (5,8±2,8)
Середній	12 (6,1±1,7)	14 (20,3±4,8)
Тяжкий	2 (1,0±0,7)	6 (8,7±3,4)
Вкрай тяжкий	—	2 (2,9±2,0)
Усього	37 (18,7±2,8)	26 (37,7±5,8)

Примітка. У табл. 2, 3: m_p — середня похибка відносної величини

Частота виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів першої групи була удвічі меншою, ніж у хворих другої групи, яким сеанси ГБО не проводилися (ВШ=0,38; 95 % ДІ 0,21–0,70; p=0,001). Кількість хворих з легким ступенем ускладнень була значно вищою в першій групі (ВШ=2,14; 95 % ДІ 0,71–6,41; p=0,17), а вкрай тяжкий ступінь констатовано лише у другій групі.

Дія гіпербаричного кисню не закінчується після припинення сеансу. Пояснюється це тим, що після проведення сеансу ГБО тканинне насичення киснем не повертається до вихідного рівня протягом години і більше, тимчасом як кількість кисню в крові падає до початкового рівня через 20–30 хв. Все це впливає на зміну параметрів кисневого режиму організму, які приводять до відповідних клініко-фізіологічних ефектів: антигіпоксичний, дезінтоксикаційний, мікроциркуляторний та репараційний.

Раннє застосування ГБО-терапії часто дозволяє уникнути післяопераційних ранових ускладнень і є важливим заходом у профілактиці ранової інфекції. За наявності ран, які тривало не гояться, ГБО сприяє швидкому відторгненню некротичних ділянок, відновлюючи мікроциркуляцію, ліквідації набряку тканин і пришвидшує їх загоєння. Завдяки усуненню регіонарної гіпоксії та впливу на гормональні, імунні та інші фактори стан хворих покращується, зменшується індуративний набряк шкіри, пришвидшується епітелізація ранової поверхні, покращуються дані лабораторних показників крові.

Порівнюючи частоту рецидивів протягом року після проведеного лікування в двох групах (табл. 3), не виявили статистично достовірної різниці їх виникнення залежно від застосування гіпербаричної оксигенації (ВШ=1,17; 95 % ДІ 0,64–2,12; p=0,6).

Необхідно зазначити, що в кожному конкретному випадку питання про призначення ГБО вирішувалося індивідуально, враховуючи стан хворого та вираженість проявів супровідної патології.

Сьогодні залишається не визначеним взаємозв'язок променевої терапії та гіпербаричної оксигенації. Це, очевидно, пов'язано з різноманітними вагомими біологічними факторами впливу цих двох методів на організм загалом і на пухлину зокрема. Останніми роками було проведено лише одне дослідження, присвячене вивченню ГБО у поєднанні з променевою терапією при експериментальній карциномі голови та шиї у мишей [9]. Дослідники виявили, що хоча ГБО знижує гіпоксичний стан пухлин, вона жодним чином не впливає на їх ріст ні у спокої, ні в комбінації з променевою терапією. Крім того, вони не знайшли доказів посилення ангіогенезу в пухлинах після лікування ГБО при забарвленні CD31, а також при вимірюванні експресії VEGF, підтверджуючи те, що ГБО не впливає на ангіогенез у пухлинах.

M. H. Bennett et al. [10] також вивчали в своїй роботі ефект поєднання ГБО з променевою терапією. Незважаючи на те, що дослідження показали корисні результати щодо місцевого контролю пухлин, смертності та місцевого рецидиву, протоколи розглянутої літератури змусили їх зробити висновок, що вони не можуть виправдати

Таблиця 3

Частота виникнення рецидивів

Показник	Перша група	Друга група
Кількість хворих	198	69
Рецидиви, абс. ($M \pm m_p$, %)	67 (33,8±±3,4)	21 (30,4±±5,5)

планомірне використання ГБО у поєднанні з радіацією.

Висновки

Включення ГБО у терапевтичний комплекс лікування хворих із місцево-розповсюдженими пухлинами голови та шиї сприяє позитивній динаміці клінічних проявів, зменшує кількість післяопераційних ускладнень, але не впливає на частоту виникнення рецидивів.

Ключові слова: пухлини голови та шиї, гіпербарична оксигенація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Michieli P. Hypoxia, angiogenesis and cancer therapy: to breathe or not to breathe? *Cell Cycle.* 2009. № 8. P. 3291–3296.

2. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007. № 26. P. 225–239

3. Hopf H. W., Rollins M. D. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal.* 2007. № 9. P. 1183–1192.

4. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med.* 2003. № 30. P. 1–18.

5. Daruwalla J., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. *World J Surg.* 2006. № 30. P. 2112–2131.

6. Moen I., Linda E., Stuhr B. Hyperbaric oxygen therapy and cancer a review. *Targeted Oncol.* 2012. № 7(4). P. 233–242.

7. Hyperbaric programs in the United States: Locations and capabilities of treating decompression sickness, arterial gas embolisms, and acute carbon monoxide poisoning: survey results / W. Chin et al. *Undersea Hyperb Med.* 2016, Jan–Feb. N 43 (1). P. 29–43.

8. Кропотов М. А. Органосохраняющие и реконтруктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. … канд. мед. наук: спец. 14.00.14. Москва, 2003. 44 с.

9. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental head and neck tumor growth, oxygenation, and vasculature / Y. Shi et al. *Head Neck.* 2005. № 27. P. 362–369.

10. Bennett M. H., Feldmeier J., Smee R., Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol. 4. CD005007.

Надійшла до редакції 12.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ф. Д. Євчев, дата рецензії 03.04.2018

УДК 617.51/.53-006-036-085.835.3
О. О. Галай
КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ І ШИЇ

Проведено порівняння загоєння післяопераційних ран і частоти виникнення рецидивів у хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами голови та шиї залежно від застосування гіпербаричної оксигенації (ГБО). Встановлено, що включення ГБО до терапевтичного комплексу лікування хворих зменшує кількість післяопераційних ускладнень, але не впливає на частоту виникнення рецидивів.

Ключові слова: пухлини голови та шиї, гіпербарична оксигенація.

UDC 617.51/.53-006-036-085.835.3
O. O. Halay
CLINICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF HYPERBARIC OXYGENATION IMPLEMENTATION IN TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Comparison of healing of postoperative wounds and frequency of recurrence in patients with local-spreading head and neck tumors, depending on the use of hyperbaric oxygenation has been performed. It was established that the inclusion of hyperbaric oxygenation in the therapeutic complex of treatment of patients reduces the number of postoperative complications, but does not affect the incidence of relapses.

Key words: head and neck tumors, hyperbaric oxygenation.

УДК 614.5:616.62-008.22

Ф. І. Костєв, *д-р мед. наук, проф.,*
Н. О. Сайдакова, *д-р мед. наук, проф.,*
О. І. Яцина, *канд. мед. наук*

ПОШИРЕНІСТЬ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ СЕРЕД ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ, ЇХ СОЦІАЛЬНИЙ ВЕКТОР

Одеський національний медичний університет,
ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ

Вступ

Необхідність покращання здоров'я населення України потребує диференційованого підходу до розв'язання проблеми, що передбачає неодмінне врахування вікових і статевих відмінностей [2; 4]. Передусім на особливу увагу заслуговують поширені та соціально значущі патології. Однією з таких є хвороби сечостатевої системи, важливим аспектом яких визнані розлади сечовипускання, що більшою мірою, у силу анатомо-функціональних особливостей, притаманні жінкам.

Найчастіше негативно впливає на якість життя, спричинює розвиток соціальної дезадаптації та психоемоційного дискомфорту нетримання сечі (НС) [5; 6]. Актуальність питання надання медичної допомоги жінкам з даним розладом не викликає сумніву і з кожним роком усе більше привертає до себе увагу різних за фахом спеціалістів. До основних аргументів зараховують поліетіологічність, кінцеву невизначеність механізмів розвитку, складність лікування з частотою рецидивування [1; 8].

Зазначене зумовлює поширеність НС, яка, за даними різних авторів, сягає 12–53 % [7; 9]. Проте більшістю дослідників вона вважається остаточно не визначеною за різних причин, серед яких не останнє місце належить традиційним уявленням про зв'язок з віком як безпосереднім чинником, а також соромливістю, пов'язаною із соціальним фактором. Треба визнати, що роботи, присвячені різним аспектам НС, переважно опубліковані за кордоном. Обмежена інформація з епідеміології НС, відсутність даних не тільки офіційної статистики, але й відповідних масштабних комплексних досліджень в Україні насторожує та обґрунтовує нагальну потребу у наукових розробках з вивчення стану проблеми. Вона очевидна, особливо з огляду на тенденцію більш раннього старіння жіночого населення, поліорганність поширеної серед них патології тощо [3; 10]. Тільки за умов глибокого розуміння реальної поширеності розладів сечовипускання, природи їх виникнення, характеру проявів стануть можливими планування ресурсів із забезпечення жінок профілактичними заходами на основі формування груп ризику та координування зусиль на лікування. Розробка стратегії і тактики надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги на принципах отриманої доказової бази дозволить зберегти, зміцнити здоров'я жіночого населення країни.

Вищевикладене обґрунтувало **мету** дослідження: виявити поширеність розладів сечовипускання у жінок України з вивченням регіональних особливостей та визначити їх соціальний вектор.

Матеріали та методи дослідження

Основу роботи становить масштабне соціологічне дослідження, спрямоване на виявлення випадків розладів сечовипускання серед жіночого населення України. У дослідження включені усі адміністративні території країни. Опитування було анонімним і здійснювалося за спеціально розробленою анкетою з трьох частин. Перша була присвячена соціально-побутовому статусу жінок, друга — характеру порушень сечовипускання, третя — впливу НС на якість життя. Методологічна особливість виявлялася в тому, що на кожний із п'яти регіонів виділялося по 6 тис. анкет (усього 30 тис.). Вони пропонувалися до заповнення жінкам 18 років і старше під час їх звернень за медичною допомогою в поліклініку, а також тим, хто отримував стаціонарне лікування в обласних лікарнях у відділеннях терапевтичного профілю. Відповідно до вимог, при спілкуванні з жінками медичні працівники проводили роз'яснення щодо мети дослідження для отримання інформованої згоди. У разі позитивної відповіді респондентам видавався запечатаний конверт, який містив безпосередньо анкету, та другий конверт із вихідними даними закладу для зворотного зв'язку.

Таким чином, стало можливим охопити дослідженням усі верстви жіночого населення. Період дослідження тривав рік.

У роботі застосовано аналітико-синтетичний, компаративний, системний аналіз. Статистична обробка даних передбачала визначення достовірності відмінностей двох порівнювальних сукупностей із використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивченню підлягали 19 094 анкети з 30 000, які були запропоновані жінкам, що становило 63,6 % від загальної кількості. Звертає на себе увагу високий відсоток (10 906 — 36,4 %) таких, що не увійшли в дослідження. Виявилося, що у 3600 (12,0 %) випадках причиною була низька (неповна) інформативність, що незначно перевищує визнану можливу похибку таких досліджень (до 10 %). Варто наголосити на іншому аспекті питання. А саме: 7306 анкет не повернули, тобто практично кожна четверта жінка, по суті, відмовилася від зворотного зв'язку. Таке положення підтверджує все ще поширений менталітет, що полягає в соромливості, відсутності відвертості в медичних питаннях, пов'язаних із соціальним станом, та спонукає до актуалізації просвітницької діяльності як складової профілактики, яка виступає визначальною в системі заходів щодо покращання ситуації.

Розподіл респондентів за адміністративними територіями подано на рис. 1. Як видно з 19 094 анкет, що надійшли до опрацювання, найбільше їх було з Південного регіону — (24,0±0,3) %, або 4582 випадки. На другому місці виявився Центральний — (17,8±0,3) %, що разом із Києвом (5,0 %) становило 22,8 %, або 4345 випадків, третє належало Західному — (20,6±0,3) %, або 3951 випадок, два останніх були за регіонами Південно-Східним — (19,0±±0,3) %, або 3627 випадків, та Північно-Східним — (13,7±±0,2) %, або 2589 випадків.

Доповнювали подану інформацію щодо активності, відкритості жінок результати порівняння розданих (по 6000 тис. у кожному) та отриманих документів у розрізі регіонів. Простежено, що найліпший зворотний зв'язок спостерігався в Південному — (76,4±0,6) % та Центральному регіонах разом із столицею — (72,4±0,7) %; показник по Західному та Південно-Східному регіонах дорівнював (65,9±0,8) та (60,5±0,8) % відповідно; найменшим він був у Північно-Східному регіоні — (43,2±0,9) %. Важко дати об'єктивну оцінку отриманим даним відомостям без поглибленого вивчення залежності, принаймні, від соціальних особливостей респондентів, що передбачається в подальшому.

Розглянуто загальний соціальний стан, який виявляється за результатами аналізу рис. 2 та 3. Як видно із даних рис. 2, достовірна більшість анкет отримана від жінок 40–49 років ((45,5±±0,74) %), у 1,7 разу менше їх було від пацієнток 50–59 років ((27,0±0,3) %), тобто на вікову категорію 40–59 років припадало 72,5 %. Кожній четвертій (20,3 %) було 60 років і старше, а 7,1 % — до 40 років.

Такий розподіл, певною мірою, більше свідчить про усвідомлення жінками до 59 років, що наявність розладів сечовипускання, зокрема НС, є медичною проблемою (79,6 % відповідно). Тимчасом як 20,4 % заповнених анкет від респонденток віком 60 років і старше вказують на консерватизм поглядів, особливо зважаючи на частоту їх звернень і характерну для них поліорганність хвороб, які призводять до цього. Зазначене припущення підтверджують нижче подані дані залежності частоти розладів сечовипускання від віку.

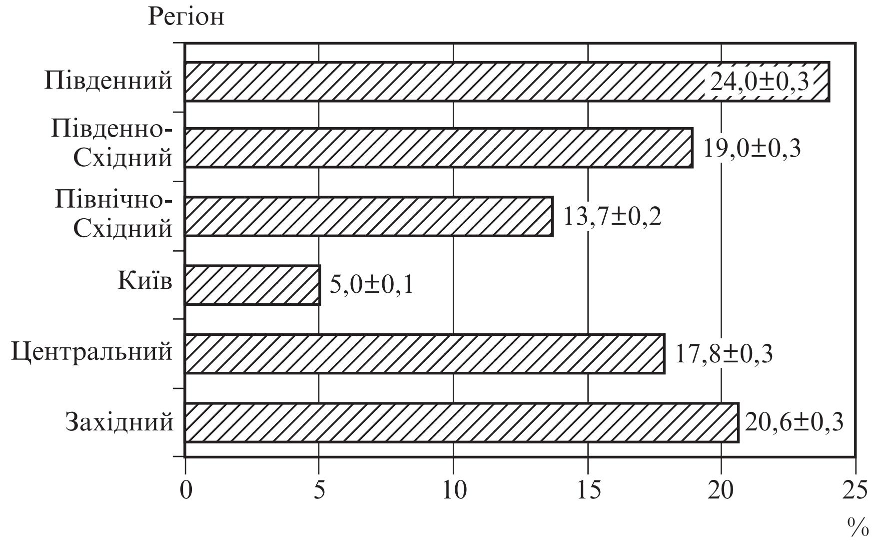


Рис. 1. Розподіл респондентів за адміністративними територіями

В аналізованій літературі простежується точка зору, що активна участь у соціологічному дослідженні підпорядковується, певним чином, освіті, сімейному стану респондентів. Як видно з рис. 3, достовірна більшість жінок мала середню освіту — (39,2±0,4) %, вища була у 6262 респондентів — (32,7±0,3) %, середню спеціальну отримали 5117 осіб — (26,8±±0,1) % і лише 268 мали начальну освіту — (1,4±0,08) %.

Більшість опитаних були заміжні — 70,7 % (13 500 осіб), кожна п'ята жінка розлучена або вдова — 21,0 % (4009), не були в шлюбі — 8,3 % (1585). Серед

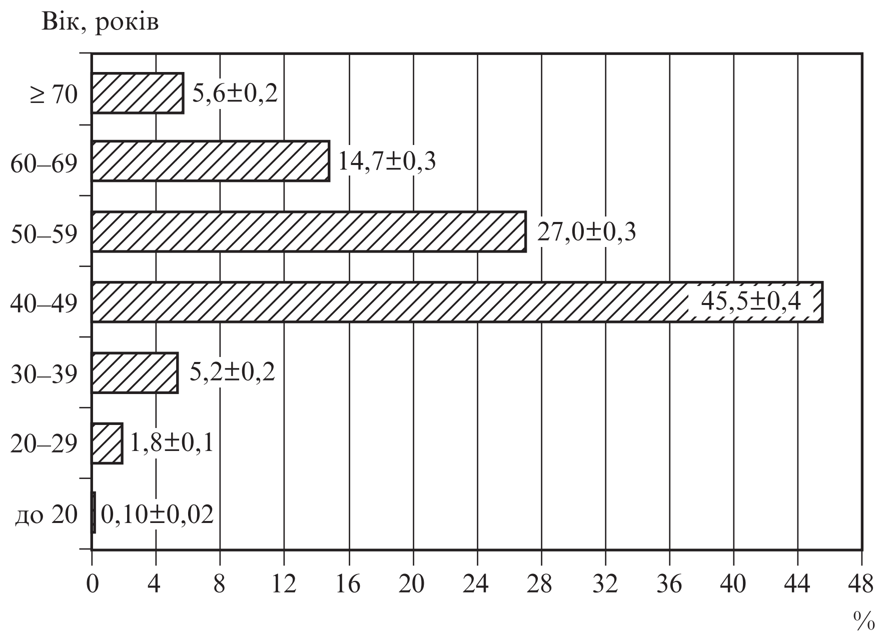


Рис. 2. Віковий розподіл респондентів

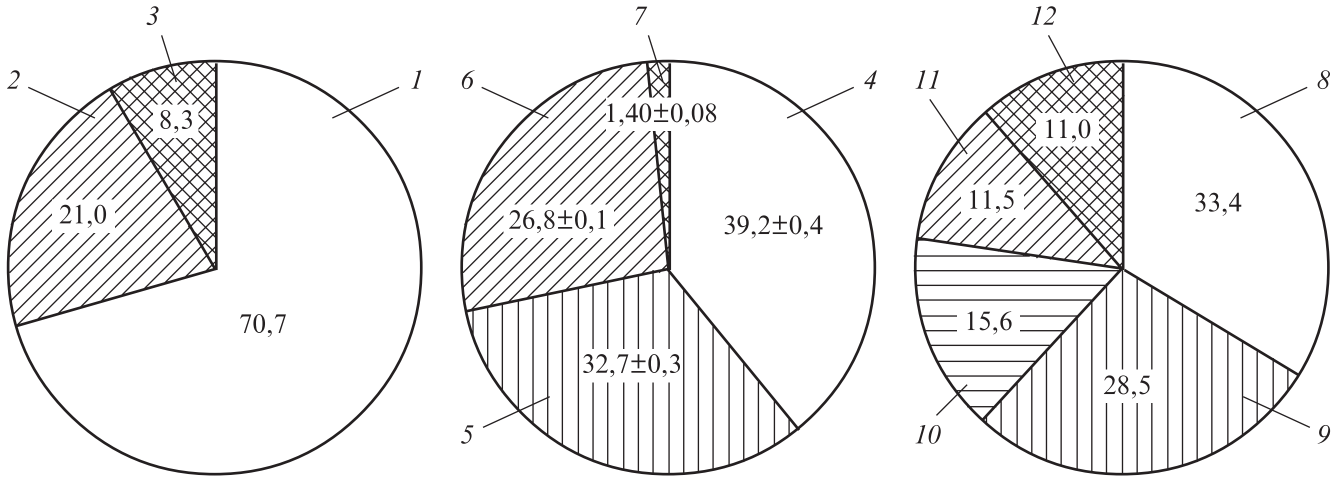


Рис. 3. Розподіл респондентів за соціальними ознаками: *1* — заміжні; *2* — розлучені або вдови; *3* — незаміжні; *4* — середня освіта; *5* — вища освіта; *6* — середньо-спеціальна освіта; *7* — початкова освіта; *8* — пенсіонери; *9* — домашні господарки; *10* — службовці; *11* — робітники; *12* — підприємці

їх загальної кількості понад третину становили пенсіонери — 6384 (39,4 %) особи, серед яких 2394 (37,5 %) особи працювали; домогосподарками було 5436 (28,5 %) осіб. Решту утворили службовці — 11,0 % (2100 осіб), робітничі професії — 11,5 % (2196), підприємці — 11,0 % (2100). З'ясовано, що у 15 409 із 19 094 (80,7 %) респондентів були пологи. При цьому найбільшою виявилася частка жінок, які мають 2–3 дитини — 8210 (53,3 %) осіб, у решти — 3685 (19,3 %) — дітей не було.

Частотність наявності НС за відповідями жінок з урахуванням їхнього віку подано в табл. 1. Згідно з результатами дослідження, НС виявлено у 9928 із 19 094 осіб, що становить (52,0±±0,4) % і є достовірною більшістю серед респондентів; негативну відповідь дали 9166 (48,0±±0,3 %) осіб. Простежені такі особливості.

Передусім підтверджена відома тенденція, що з віком поширеність НС впевнено зростає, що зумовлено анатомо-функціональними, гормональними відмінностями організму жінок. Так, кількість позитивних відповідей жінок віком 50–59 років становила 57,6 %, зростала до 72,0 % у 60–69 років, а після цього віку досягала 80,7 %. Привертає увагу частота розладів у жінок молодшого віку: серед осіб до 30 років (372) вони реєструвались у 260 (69,9 %) випадках. Зважаючи на це, даний віковий період можна зарахувати до фактора ризику, логічне пояснення чому полягає у його репродуктивній промації. Підвищеної уваги потребують також жінки 30–39 років, серед яких 46,0 % указали на існування проблеми. У цьому віковому періоді вагітність і пологи відступають на другий план, поступаючись місцем гінекологічному, урологічному анамнезу.

Разом з оцінкою поширеності розладів сечовипускання серед загальної популяції жінок важливим аспектом є такий фактор, як місце проживання — міська або сільська місцевість. Адже у цьому разі суттєве значення має не тільки доступність спеціалізованої допомоги. Визначальним є спосіб життя, віковий склад населення, традиційно недбале ставлення до власного здоров'я та підвищена соромливість у подібних питаннях. З табл. 2 видно, що за-

Таблиця 1

Розподіл опитаних жінок за віком з урахуванням відповідей на наявність проблем з розладами сечовипускання

Вік, років	Усього, абс. (%)	У тому числі розлади сечовипускання			
		наявні		відсутні	
		абс. (%)	m	абс. (%)	m
До 20	25 (100,0)	25 (100,0)	—	—	—
20–29	347 (100,0)	235 (67,7)	2,5	112 (32,3)	2,5
30–39	988 (100,0)	454 (46,0)	1,5	534 (54,0)	1,6
40–49	8689 (100,0)	3356 (38,6)	0,5	5333 (61,4)	0,5
50–59	5161 (100,0)	2971 (57,6)	0,7	2190 (42,4)	0,6
60–69	2809 (100,0)	2019 (72,0)	0,8	790 (28,0)	0,8
≥ 70	1075 (100,0)	868 (80,7)	1,2	207 (19,3)	1,2
Разом	19 094 (100,0)	9928 (52,0)	—	9166 (48,0)	—

Таблиця 2

Розподіл опитаних жінок за місцем проживання та урахуванням відповідей щодо наявності проблем з розладами сечовипускання

Місце проживання	Усього		У тому числі розлади сечовипускання			
			наявні		відсутні	
	абс. (%)	m	абс. (%)	m	абс. (%)	m
Місцеві жителі	10 177 (53,3*)	0,4	5740 (56,4*)	0,5	4437 (43,6*)	0,5
Сільські жителі	8917 (46,7)	0,4	4188 (47,0)	0,5	4729 (53,0)	0,5
Разом	19 094 (100,0)		9928 (100,0)		9166 (100,0)	

Примітка. * — різниця достовірна між показниками в стовпчику; $p<0,05$.

гальної кількості респондентів сільських мешканців було достовірно менше ((46,7±0,4) %; 8917 осіб), ніж міських ((53,3±±0,4) %; 10 177осіб).

Достатньо очікуваною виявилася й інформація за результатами вивчення відповідей. Так, скарги на наявність НС були у 4188 із 8917 ((47,0±0,5) %) опитаних жителів сіл; достовірна більшість їх не пред'являла ((53,0±±0,5) %; 4729 осіб). Серед респондентів — жителів міст ситуація була протилежною, а саме: при аналізі 10 177 анкет у 5740 ((56,4±0,5) %) випадках жінки відмічали НС. Отже, близько половини опитаних жінок, що проживають у сільській місцевості, усе ж таки вказують на розлади сечовипускання.

Таким чином, отримані в усіх регіонах України дані підтверджують наявність загрозливого стану здоров'я жінок, пов'язаного з проблемою сечовидної системи. Проведене дослідження показало, що поширеність розладів сечовипускання відмічає 52 % респондентів. Виявлені вікові особливості: до груп підвищеного ризику зараховують жінок до 30 років та після 50 років. Розуміння реального стану проблеми дозволить спланувати ресурси, необхідні не тільки для лікування, а в першу чергу для забезпечення профілактичних заходів. Адекватна оцінка ситуації мотивує до подальших поглиблених досліджень — соціологічних і об'єктивних клініко-експериментальних. Визначення факторів ризику обґрунтовує формування груп жінок, які підлягають ретельному обстеженню та нагляду, а у разі раннього виявлення патології буде можливою своєчасна персоніфікована медична допомога. За таких умов викристалізується стратегія і тактика надання первинної та спеціалізованої допомоги зазначеній категорії пацієнток, кінцевою метою системного підходу до проблеми розладів сечовипускання стане збереження та укріплення здоров'я жіночого населення України.

Висновки

За результатами даних 19 094 анкет, отриманих при популяційному дослідженні, проведеному в усіх регіонах України, установлено, що у жінок після 18 років розлади сечовипускання спостерігаються у 52,0 % випадків.

Підтверджено зростання поширеності розладів сечовипускання з віком: серед жінок 50–59 років відсоток випадків становить 57,6 %, на 25 % показник зростає в наступне десятиріччя (до 72,0 %) і досягає 80,7 % після 70 років.

Виявлено, що серед жінок до 30 років розлади сечовипускання спостерігалися у 69,9 % випадків (у 260 із 372), що обґрунтовує зазначений віковий період віднести до фактора ризику.

Простежені особливості поширеності розладів сечовипускання за місцем проживання: серед мешканців міст показник становив (56,4±0,5) %, серед сільських жителів — (47,0±0,5) %.

Визначено соціальний вектор опитаних жінок: переважна більшість була з середньою ((39,2±±0,4) %) та вищою ((32,7±±0,30 %) освітою, заміжніми (70,7 %), мала 2–3 дітей (53,3 %), превалювали у структурі пенсіонери (33,4 %) та домогосподарки (28,5 %).

Недостатньо високий відсоток зворотного зв'язку (63,7 %) підтверджує актуальність інформаційно-просвітницької роботи, від масштабності, доступності, змістовності та якості проведення якої залежить раннє виявлення патології, розуміння необхідності своєчасного звернення до лікаря й адекватне лікування.

Ключові слова: поширеність, соціальний вектор, розлади сечовипускання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдеева Д. М., Балан В. Е., Трофимов Д. Ю., Донников А. Е. Анализ факторов риска развития стрессового недержания мочи у женщин. *Акушерство. Гинекология. Репродуктология.* 2012. Т. 6, № 2. С. 41–47.

2. Дисфункция тазового дна у женщин в аспекте генетических исследований / Л. В. Акуленко и др. *Урология.* 2017. № 1. С. 76–79.

3. Ильина И. Ю., Доброхотова Ю. Э., Маликова В. О., Чикишева А. А. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных. *Гинекология*. 2016. Т. 15, № 5. С. 1–4.

4. Неймарк А. И., Раздорская М. В. Актуальные проблемы урогинеколо-

гии. Недержание мочи у женщин (лекция). *Акушерство. Гинекология. Репродуктология.* 2011. Т. 5, № 4. С. 27–34.

5. Соснин Н. А., Калинин А. Г., Мартынова Н. А. Некоторые особенности качества жизни пациенток, страдающих недержаним мочи. *Экология человека.* 2009. № 4. С. 41–44.

6. Incontinence / P. Abrams et al. 5th ed. Com. 5. ICUD EAU, 2013.

7. Hannestad Y. S., Rortveit G., Sandvik H., Hunskaar S. Epidemiology of incontinence in the County of Nord-Trnelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J. Clin. Epidemiol.* 2000, Nov. Vol. 53 (11). P. 1150–1157.

8. Sykes D., Castro R., Pons M. E., Hampel C. Characteristics of female outpatients with urinary incontinence participating in a 6-month observational study in 14 European countries. *Maturitas*. 2005, Nov. № 30. P. 52.

9. Milson I. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001. P. 87–760.

10. Wein A. J. Overactive bladder (tetter reply). *Urology*. 2003.

Надійшла до редакції 12.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. І. З. Гладчук,
дата рецензії 26.02.2018

УДК 614.5:616.62-008.22
Ф. І. Костєв, Н. О. Сайдакова, О. І. Яцина
ПОШИРЕНІСТЬ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ СЕРЕД ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ, ЇХ СОЦІАЛЬНИЙ ВЕКТОР

У роботі представлені результати популяційного дослідження, яке включало усі регіони України, з метою визначення поширеності розладів сечовипускання серед дорослого жіночого населення. Соціологічне дослідження передбачало анкетне анонімне опитування. Аналіз 19 094 анкет, що становить 63,7 % зворотного зв'язку, дозволив виявити у 52,0 % опитаних проблеми, пов'язані з розладами сечовипускання, при цьому серед сільських жителів показник був нижчим, ніж серед міських: (47,0±0,5) % проти (56,4±±0,5) % відповідно. Простежено вікові особливості, які підтверджують збільшення випадків з віком (серед жінок 50–59 років — 57,6 %, 60–69 років — 72,0 %, після 70 років — 80,7 %), а також їх частотою до 30 років (69,9 %), що дозволяє цей віковий період зарахувати до факторів ризику.

Ключові слова: поширеність, соціальний вектор, розлади сечовипускання.

UDC 614.5:616.62-008.22
F. I. Kostev, N. A. Saidakova, A. I. Yatsyna
PREVALENCE OF URINATION DISORDERS AMONG THE FEMALE POPULATION OF UKRAINE, THEIR SOCIAL VECTOR

The work represents the results of populative investigation which includes all regions of Ukraine with the aim to determine the prevalence of urination disorders among the adult female population. The social investigation consisted in anonymous survey by questionnaire. Having analyzed 19 094 questionnaires, that is 63.7% of feedback, it was stated that 52.0% of interrogated have the problems with disordered urination, with this the index among the rural population was (47.0±0.5)% and urban — (56.4±0.5)%. The aged specificities were also followed: there were proved the cases with increase with age (among women of 50–59 years — 57.6%, 60–69 years — 72.0%, above 70 years — 80.7%); in women before 30 years urinary incontinence was noted in 69.9%, that allows to consider this age period as a risk factor.

Key words: prevalence, social vector, urination disorders.

УДК 57.083.3:616.23/.24

Н. О. Пилипенко,
Є. Я. Ніколенко, *д-р мед. наук,*
К. В. Вовк, *канд. мед. наук*

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОСІБ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АБІОТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Вступ

Серед факторів, що впливають на життєдіяльність людини в побуті та умовах професійної діяльності, порушення бронхолегеневих процесів посідають одне з провідних місць. Так, в умовах ливарного виробництва на працівників постійно діє шкідливе багатофакторне середовище: пил, несприятливий мікроклімат, локальна вібрація, шум, інфрачервоне випромінювання високих рівнів, напруженість і тяжкість праці [1]. Особливу загрозу становлять високі концентрації агресивного пилу з включеннями діоксиду кремнію у повітрі робочої зони ливарного виробництва, які можуть перевищувати гранично допустимі концентрації у 2–10 разів і більше [2; 3].

У таких виробничих умовах терміни розвитку порушень роботи бронхолегеневої системи, зокрема порушення вентиляції легенів, можуть значно скорочуватися. Імунна система, яка підтримує гомеостаз, багато в чому визначає стійкість організму до дії різних професійних і екологічних факторів [4; 5]. Необхідність своєчасного виявлення впливу шкідливих умов праці на стан здоров'я робітників виправдовує пошук і застосування нових ефективних підходів у діагностиці, до яких можна зарахувати імунологічні дослідження.

Метою дослідження було з'ясувати залежність показників клітинного імунітету від умов і тривалості праці в пилонебезпечних виробничих умовах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на клінічній базі НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ у рамках НДР «Клініко-епідеміологічні дослідження стану здоров'я та умов праці з впровадженням концепції управління ризиками професійної та виробничо-обумовленої захворюваності у працівників машинобудування, які працюють у шкідливих та небезпечних умовах», № державної реєстрації 01080005245.

У дослідженні брали участь особи, що знаходилися в умовах підвищеної концентрації пилу фіброгенної дії, який представлено ливарними аерозолями та SO_2. Було обстежено 107 практично здорових працівників ливарного виробництва, яких розподілили на групи залежно від пилового навантаження на організм і стажу роботи в умовах підвищеної концентрації пилу.

До групи контролю увійшли 30 клінічно здорових добровольців, які збігалися з основною групою за віком та статтю, не піддавалися впливу шкідливих факторів виробництва і не мали порушень вентиляції легенів.

Комплекс показників клітинного імунітету визначали на збагаченій мононуклеарній суспензії лімфоцитів, що отримували на градієнті фіколверографіна (d — 1,077).

Кількісну оцінку Т- і В-ланок імунітету визначали за допомогою методу фенотипування лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл проти антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, який розроблено на кафедрі алергології та імунології Вітебського медичного університету [6]. Для визначення ступеня активності клітинного імунітету розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4/CD8. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою визначення медіаторної активності лімфоцитів за реакцією гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) із навантаженням мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА) за методом W. G. Morison [7].

Результати дослідження та їх обговорення

З метою дослідження стану показників клітинного імунітету, залежно від специфіки пилових умов, обстежуваних розподілили на групи відповідно до зростання пилового навантаження на організм, що відповідало умовам праці фасоноливарного та кольороволиварного (1-ша група), чавуноливарного (2-га група) і сталеливарного (3-тя група) цехів. Дані про стан клітинної ланки імунітету працівників, залежно від виробничих умов наведених цехів, подано в табл. 1.

У працюючих 1-ї групи виявлені достовірні ($p<0,05$) відмінності у відсотковому вмісті Т-лімфоцитів (CD3+), кількість CD3+ збільшувалася на 5,8 % (72,76±1,17) порівняно з контролем (68,74±0,79).

Така ж спрямованість спостерігалася і щодо Т-ефекторів (CD16+) — (11,38±1,43) %, проте в цьому випадку відмінності від контролю — (7,53±0,58) % були більш виражені та становили 51,0 %. Отже, 1-ша група за

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету у працівників залежно від специфіки технологій лиття в окремих цехах

Показник	Контроль, n=30	1-ша група, n=26	2-га група, n=54	3-тя група, n=27
CD3+, %	68,74±0,79	72,76±1,17*	73,09±1,29*	73,47±1,64*
CD4+, %	39,20±1,34	37,00±1,97	37,76±1,18	41,79±1,56
CD8+, %	38,30±0,82	41,36±1,88	39,01±1,29	40,40±1,36
CD22+, %	9,80±0,29	8,93±0,81	8,11±0,53*	8,06±0,34*
CD16+, %	7,53±0,58	11,38±1,43*	13,33±1,03*	15,72±0,85*
ІРІ (хелп/супр)	1,05±0,01	0,89±0,07	0,96±0,04	1,03±0,05
РГМЛ із ФГА	0,46±0,04	0,62±0,05*	0,63±0,03*	0,68±0,05*

Примітка. У табл. 1, 2: * — зрушення достовірні порівняно з групою контролю ($p<0,05$).

низкою показників найближча до групи контролю.

У досліджуваних 2-ї групи спрямованість зрушень у кількості клітинних елементів імунної системи зберігалася. Однак слід зазначити, що в осіб цієї групи відхилення у вмісті CD3+ і CD16+, порівняно з контролем, були більш вираженими — на 6,3 і 77 % відповідно. Достовірні зміни виявлялися й у вмісті B-лімфоцитів (CD22+), при цьому спрямованість зрушень змінювалася в бік зменшення кількості CD22+ (8,11±0,53) на 20,8 % щодо контрольної групи (9,80±0,29).

Найбільш значні відхилення від контролю спостерігались у працівників 3-ї групи: CD3+ — на 6,8 % (73,47±1,64), CD16+ — на 17,7 % (15,72±0,85), CD22+ — на 18,7 % (8,06±0,34).

З боку відсоткового вмісту клітин субпопуляцій T-лімфоцитів (CD4+ і CD8+) та імунорегуляторного коефіцієнта (хелпери/супресори), який характеризує ступінь активності клітинного імунітету, достовірних змін, порівняно з контролем, не відзначалося.

На відміну від кількісних, показник інтенсивності відповіді лімфоцитів на навантаження мітогеном (ФГА), який відображає функціональну активність клітинного імунітету, виявився більш показовою характеристикою, оскільки в усіх групах відзначалося достовірне поступове зниження його величини (зворотна залежність). Відхилення від контрольних значень (0,46±0,04) становили 35,2 % у 1-й групі (0,62±0,05), 37,0 % у 2-й групі (0,63±0,03), 47,8 % у 3-й групі (0,68±0,05).

Виявлені закономірності дозволяють дійти висновку, що у здорових працівників у шкідливих пилових умовах розвинулася напруженість клітинних факторів імунітету, а вираженість зрушень залежала від концентрації пилу в повітрі робочої зони.

Окрім властивостей пилового навантаження для визначення можливості розвитку хронічних професійних процесів необхідно враховувати тривалість контакту з пилом. Тому вважали за доцільне проаналізувати стан клітинного імунітету працюючих залежно від стажу в пилових професіях, тобто тривалості їхнього контакту з комплексом шкідливих факторів, властивих ливарному виробництву, тому всі обстежувані були розподілені таким чином: особи зі стажем до 10 років, 11–20 років, 21–30 років, більше 30 років. Показники клітинної ланки імунітету стажевих груп обстежуваних наведені в табл. 2.

Як показали дослідження, достовірні й найбільш виражені зрушення були зафіксовані у групах осіб з невеликим стажем (до 10 років) та у тих, хто працює в шкідливих умовах більше 30 років. З таблиці видно, що спрямованість змін залежить від популяції лімфоцитів.

Кількість T-лімфоцитів (CD3+), порівняно з контролем — (68,74± ±0,79) %, збільшувалася на 10,1 % — (75,70±1,66) % у групі з невеликим стажем і на 8,5 % — (74,57±2,03) % при стажі більше 30 років. Визначені відхилення за показниками T-системи обстежуваних, імовірно, ще не виходять за межі компенсаторного характеру, проте комплекс виявлених зрушень свідчить про напруженість клітинної ланки у відповідь на вплив на організм кварцового пилу в поєднанні з комплексом інших шкідливих виробничих факторів.

На цьому тлі B-ланка імунітету, судячи з динаміки B-лімфоцитів, навпаки, порівняно з контрольними значеннями — (9,80±0,29) % пригнічувалась: у групі зі стажем до 10 років на 10,2 % (7,23±0,88), при професійному контакті з шкідливим фактором більше 30 років — на 8,2 % (8,00±0,75). Водночас продукція молодих форм лімфоци-

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету працівників залежно від стажу роботи в шкідливих умовах

Показник	Контроль, n=30	Тривалість роботи в шкідливих умовах			
		до 10 років, n=16	11–20 років, n=27	21–30 років, n=42	більше 30 років, n=22
CD3+, %	68,74±0,79	75,70±1,66*	73,01±1,28*	71,93±1,84	74,57±2,03*
CD4+, %	40,0±3,0	40,53±2,57	38,13±1,43	37,42±1,48	38,96±2,06
CD8+, %	38,30±0,82	39,20±2,07	39,93±1,27	40,02±1,60	40,61±2,84
CD16+, %	7,53±0,58	13,73±1,54*	13,65±1,07*	13,70±1,32*	15,29±1,73*
CD22+, %	9,80±0,29	7,23±0,88*	9,74±0,78	8,96±0,93	8,00±0,75*
IPI (хелп/супр)	1,05±0,01	1,01±0,11	0,98±0,04	0,96±0,05	0,96±0,08
РГМЛ із ФГА	0,46±0,04	0,67±0,06*	0,67±0,04*	0,61±0,03*	0,58±0,08

тів (CD16+) зазнає несприятливої достовірної динаміки, починаючи зі стажу до 10 років на 76,6 % (13,73±1,54) до максимальних відхилень на 103,0 % у осіб зі стажем більше 30 років (15,29±1,73) порівняно з контролем (7,53±0,58).

Крім того, необхідно звернути увагу на важливий показник, що відображає зниження медіаторної активності лімфоцитів і реєструється за їх реакцією на мітоген — РГМЛ із ФГА. Ступінь його зниження значно виражений у працівників усіх груп, починаючи зі стажу до 10 років (0,67±0,06) на 45,7 %. У тривало працюючих у ливарному виробництві (21–30 і більше років) різниця з контрольною групою (0,46±0,04) менш значна — 26,1 %, що може свідчити про компенсаторну складову імунітету у здорових робітників з тривалим стажем. Слід зазначити, що адаптаційні механізми працюючих досить сильні та дозволяють компенсувати певною мірою зниження медіаторної активності імунокомпетентних клітин, на що вказує значення ІРІ на рівні контролю (1,05±0,01) незалежно від стажу.

Висновок

Стан клітинного імунітету осіб, які працюють у пилонебезпечних умовах, залежав від вмісту в робочій зоні виробництва кварцового пилу та тривалості контакту з ним. При збільшенні концентрації пилу в робочій зоні у працюючих спостерігалося підвищення кількості Т-лімфоцитів (CD3+) та (CD16+) поєднувалося зі зниженням В-лімфоцитів (CD22+) і послабленням функціональної активності лімфоцитів. Аналогічна динаміка виявлялася залежно від тривалості роботи в пилонебезпечних умовах: найбільш виражені порушення зареєстровані в групі працівників зі стажем більше 30 років. Отримані дані свідчать про наявність компенсаторних механізмів клітинного імунітету в обстежених осіб.

Ключові слова: клітинний імунітет, кварцовий пил, ливарне виробництво.

ЛІТЕРАТУРА

1. Єрмакова О. В. Хронічні обструктивні захворювання легень у професійній патології. *Український журнал з проблем медицини праці.* 2010. № 1 (21). С. 61–73.

2. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007. № 2. С. 104–112.

3. Професійні хвороби: підручник / В. А. Капустник та ін.; за ред. В. А. Капустника, І. Ф. Костюк. *Медицина.* 2011. 480 с.

4. Особенности системного воспаления при пылевом бронхите / А. А. Калмыков и др. *Медицина сьогдні і завтра.* 2013. № 3 (60). С. 57–60.

5. Жестков А. В. Иммунологические изменения при пылевой патологии легких. *Гигиена и санитария.* 2000. № 6. С. 30–33.

6. Новиков Д. К., Новиков П. Д., Янченко В. В. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител (инструкция на метод). *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2000. № 2. С. 31–33.

7. Morison W. G. Effect of phytohemagglutin in inhibition tend as a measure of cell mediation immunity. *J. Clin. Path.* 1974. № 27. P. 113–115.

Надійшла до редакції 23.10.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Бабієнко, дата рецензії 25.10.2017

УДК 57.083.3:616.23/.24

Н. О. Пилипенко, Є. Я. Ніколенко, К. В. Вовк

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОСІБ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ В УМОВАХ ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АБІОТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Серед факторів, що впливають на життєдіяльність людини, порушення бронхолегеневих процесів посідає одне з провідних місць. В умовах ливарного виробництва, де особливу загрозу становлять високі концентрації агресивного пилу фіброгенної дії з включеннями кремнію діоксиду в повітрі робочої зони, терміни розвитку порушень роботи бронхолегеневої системи можуть значно скорочуватися. Імунна система визначає стійкість організму до дії різних професійних і екологічних факторів. Було встановлено, що динаміка порушень клітинної ланки імунітету працюючих у шкідливих умовах має певну закономірність залежно від концентрації виробничого пилу та тривалості контакту з ним. В обстежених осіб реєструвались як кількісний перерозподіл певних субпопуляцій Т-лімфоцитів, так і зниження їх функціональної активності.

Ключові слова: клітинний імунітет, кварцовий пил, ливарне виробництво.

UDC 57.083.3:616.23/.24

N. O. Pylypenko, E. Ya. Nikolenko, K. V. Vovk

IMMUNOLOGICAL VIOLATIONS IN WORKERS UNDER CONDITIONS OF HIGH CONCENTRATION OF ABIOTIC FACTORS

Disorders of bronchopulmonary processes is one of the leading case among the factors that affect human vital activity. In the conditions of high concentration of fibrogenic dust with silicon dioxide in the air of the working zone the time of development of the violations of the bronchopulmonary system can be significantly reduced. The immune system determines the body's resistance to the effects of various professional and environmental factors. It has been found that the dynamics of cellular immunity violations in persons that work under harmful conditions has a certain pattern, depending on the concentration of industrial dust and the duration of contact with it. A quantitative redistribution of certain sub-populations of T-lymphocytes and a decrease in their functional activity were recorded in the examined individuals.

Key words: cellular immunity, quartz dust, foundry.

УДК 616.5-002-056.43-053.2

О. О. Старець, *д-р мед. наук, проф.,*
О. В. Федоренко, *канд. мед. наук, доц.,*
С. Б. Черниш

ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — хронічне алергічне захворювання шкіри, що розвивається у осіб з генетичною схильністю до атопії і має рецидивний перебіг з віковими особливостями клінічних проявів. Характеризується підвищеним рівнем загального і специфічних IgE в сироватці крові. Типовими клінічними проявами АД є екзематозне та ліхеноїдне висипання, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) і неспецифічних подразників [1].

Це одне з найбільш поширених захворювань шкіри, яке вражає до 20 % дітей і 1–3 % дорослих у більшості країн світу. Дане ураження шкіри часто є першим кроком у виникненні інших атопічних захворювань, таких як риніт та/або астма [2].

В етіопатофізіології АД мають значення кілька аспектів. Окрім генетичного впливу (80 % рівень збігу в однояйцевих близнюків, 20 % — у різнояйцевих), до переліку характерних патофізіологічних особливостей належать: імунне відхилення в бік Th2 у фазі ініціації з подальшим збільшенням вироблення IgE; недостатня бар'єрна функція шкіри внаслідок порушення метаболізму ліпідів та/або утворення структурних білків епідермісу; посилена колонізація патогенними мікроорганізмами, такими як *Staphylococcus aureus* і *Malassezia furfur* (на відміну від *Staphylococcus epidermidis* у здорових осіб) з подальшим підвищенням сприйнятливості до інфікування шкіри; сильний психосоматичний вплив з порушенням вегетативної нервової системи і подальшим збільшенням продукції медіаторів запалення різними клітинами, наприклад еозинофілами [3].

Сьогодні спостерігається зростання захворюваності на АД у всьому світі, що пов'язано з несприятливим впливом багатьох чинників сучасної цивілізації. В Україні відмічається поступове зростання захворюваності та поширеності АД серед дітей віком від 0 до 17 років [4]. Це зумовлює актуальність вивчення факторів ризику розвитку АД.

Доведеними факторами ризику розвитку АД є: атопія у сімейному анамнезі та мутації з втратою функції гена філагрину (FLG). Дані про значення інших факторів розвитку захворювання є суперечливими.

За різними даними, близько 70 % хворих на АД мають у сімейному анамнезі атопічні захворювання. Ризик виникнення АД у 2–3 рази вищий у дітей, у яких один з батьків має атопічне захворювання, і він зростає у 3–5 разів, якщо обоє батьки мають атопію [5]. Існують дані про те, що наявність АД у матері є більш важливим прогностичним фактором.

Ген *FLG* кодує профілагрин, який розпадається на мономери філагрину. Ці білки відіграють ключову роль в остаточній стадії диференціювання епідермісу й утворення шкірного бар'єру, в тому числі й рогового шару. Продукти розпаду філагрину є частиною природного зволожувального фактора, який сприяє гідратації епідермісу і здійсненню бар'єрної функції. Мутації *FLG* призводять до ризику раннього розвитку АД та тяжчого перебігу хронічної форми захворювання [6]. Однак слід зазначити, що значна кількість пацієнтів з АД не мають відомих мутацій *FLG* і, навпаки, приблизно у 40 % людей з мутаціями *FLG* атопічний дерматит не розвивається [7]. Даний факт підкреслює необхідність більш детального вивчення факторів, що сприяють розвитку АД, які не належать до розряду генетичних.

За даними P. Bager et al., шлях розродження не впливає на ймовірність розвитку АД [8]. Дані про асоціацію маси при народженні з ризиком розвитку АД є суперечливими. У низці досліджень вказувалася роль великої маси тіла при народженні як фактора розвитку АД, тимчасом як інші дані свідчили про обернений зв'язок маси тіла при народженні та ризику розвитку захворювання [9]. У пацієнтів з АД доволі часто спостерігається сенсибілізація до певних харчових алергенів. Однак дані про вплив терміну введення першого підгодовування і виключення потенційних харчових алергенів з раціону дитини також суперечливі. За даними F. R. Creer et al., ці заходи не змінюють ризик розвитку АД [10]. Більшість досліджень, в яких вивчався вплив модифікації материнського молока і дитячого харчування, не доводять його захисного ефекту. Однак у деяких дослідженнях останніх років відзначається позитивний вплив на перебіг АД гідролізованих і пробіотичних добавок. Виявлено, що ці підходи можуть мати позитивний ефект у запобіганні розвитку захворювання у дітей з групи високого ризику, які отримують не тільки грудне молоко [11]. Слід зазначити, що суперечливість даних і відсутність достатніх доказів не дають можливості рекомендувати конкретні дієтичні заходи для первинної профілактики АД.

Немає погоджених результатів щодо впливу статі на ризик розвитку АД. Більш високий рівень освіти батьків є фактором ризику розвитку АД, однак вплив цього фактора недостатньо зрозумілий [12].

Проживання в міській місцевості, ймовірно, збільшує ризик АД, але результати досліджень, у яких здійснювалися спроби визначити причинні фактори навколишнього середовища, не є остаточними [13]. Перебування у дошкільному закладі освіти може впливати на ризик розвитку АД, але необхідні дослідження, у яких був би запропонований кращий контроль провокуючих чинників [14]. Також достеменно не зрозуміло, який вплив на ризик розвитку та перебіг АД мають домашні тварини. Результати двох недавніх досліджень показали, що у власників котів посилюється ефект мутації філагрину [15; 16]. У пацієнтів з АД часто виявляється сенсибілізація до кліщів домашнього пилу, однак переконливі докази щодо ефективності стратегії усунення дії кліщів для запобігання АД відсутні.

Існують дані про вплив мікробних чинників у ранньому віці, які вказують на те, що ендотоксини сільськогосподарських тварин, собак можуть мати захисний ефект щодо зменшення ризику розвитку АД [17]. Використання непастеризованого молока і гельмінтози також можуть мати захисне значення, але застосовувати такі заходи не рекомендується у зв'язку з потенційним ризиком для здоров'я. Переконливих даних щодо впливу прийому антибіотиків на ризик розвитку АД у ранньому віці немає [18].

Паління (активне і пасивне) не має значного впливу на ризик розвитку АД, хоча результати досліджень є суперечливими [19]. Слід зазначити, що паління, у тому числі пасивне, має багато інших негативних наслідків для здоров'я.

Мета дослідження — проведення монофакторного аналізу факторів ризику розвитку атопічного дерматиту у дітей для оцінки їх статистичної значущості, а також визначення їхньої ролі при проведенні диференційної діагностики.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 110 хворих дітей у віці від 2 міс. до 12 років з проявами АД, які утворили основну групу. Діагноз АД встановлювали відповідно до критеріїв Hanifin and Rajka.

Головними критеріями були:

— свербіж шкіри;

— типова морфологія і локалізація шкірних висипань;

— хронічний рецидивний перебіг захворювання;

— атопія в особистому та/або сімейному анамнезі.

До додаткових критеріїв було включено: ксероз (сухість шкіри); іхтіоз (в основному долонний); реакція гіперчутливості негайного типу при проведенні шкірних тестів з алергенами; локалізація шкірного процесу на п'ястях і стопах; хейліт; екзема сосків; схильність до інфекційних уражень шкіри, пов'язаних з порушенням клітинного імунітету; початок захворювання у ранньому дитячому віці; еритродермія; рецидивний кон'юнктивіт; інфраорбітальна складка Денні — Моргана; кератоконус; передня субкапсулярна катаракта; тріщини за вухами; високий рівень IgE в сироватці крові; потемніння ділянок біля очей; блідість або еритема обличчя; білий лішай; непереносимість їжі, непереносимість вовни і ліпідних розчинників; перифолікулярна локалізація висипань; вплив емоційних чинників на перебіг захворювання; білий дермографізм. Для ідентифікації діагнозу АД необхідна була наявність трьох основних і трьох додаткових ознак. Сверблячка є обов'язковим критерієм для постановки діагнозу АД.

Критеріями виключення діагнозу була наявність таких захворювань і станів: неспецифічні запальні захворювання шкіри (себорейний дерматит, контактний дерматит тощо); імунодефіцити; онкологічні захворювання шкіри; вроджені генетичні, метаболічні та автоімунні захворювання з ураженням шкіри; паразитарні та інфекційні захворювання шкіри (короста, трихофітія, ураження шкіри при

ВІЛ-інфекції та ін.) До контрольної групи увійшли 50 практично здорових дітей з аналогічним розподілом за статтю та віком.

Монофакторний аналіз проводився за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6 і включав розрахунок відношення шансів (ВШ) і його 95 % довірчого інтервалу (ДІ), а також атрибутивного ризику (АР). Показник АР характеризує індивідуальний вплив наявності певного фактора на ризик виникнення АД у дитини. Під час дослідження оцінювали значущість факторів ризику розвитку АД у дітей за методом "Feature Selection and Variable Filtering" модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження факторів ризику проводилося як традиційне перехресне обсерваційне на основі аналізу опитувальника, до якого входили 16 питань. Фактори, використані для статистичного аналізу, були відібрані емпіричним шляхом. До них зараховано спадкові чинники (наявність атопічних або алергічних захворювань у сімейному анамнезі), особливості перебігу перинатального періоду (вид розродження, маса тіла при народженні тощо), фактори навколишнього середовища. Особлива увага приділялась факторам, пов'язаним з особливостями вигодовування і харчування дитини і матері.

Результати монофакторного аналізу представлені в табл. 1

При визначенні ролі спадкових факторів було виявлено, що

Таблиця 1

Фактори, що впливають на розвиток атопічного дерматиту у дітей

Фактор ризику	АД (n=25), % (95% ДІ)	Контрольна група (n=25), % (95% ДІ)	ВШ	95% ДІ	χ^2	P	φ
Атопія у одного з батьків	72,00 (54,39–89,60)	8,00 (-2,63–18,63)	29,57	4,65–244,94	18,75	0,000	0,65
Атопия у обох батьків	12,00 (-0,73–24,73)	0,00	∞	0,45–∞	1,42	0,23	0,25
Розродження за допомогою кесаревого розтину	36,00 (17,18–54,81)	36,00 (17,18–54,81)	0,44	0,12–1,58	1,29	0,25	-0,20
Маса тіла при народженні більше 4 кг	24,00 (7,25–40,74)	8,00 (-2,63–18,63)	3,63	0,55–29,76	1,34	0,24	0,22
Перше прикладання до груді через 2–6 год після народження	36,00 (17,18–54,81)	36,00 (17,18–54,81)	1,00	0,27–3,70	0,00	1,00	0,00
Перше прикладання до груді більше 6 год після народження	40,00 (20,79–59,20)	32,00 (13,71–50,28)	1,41	0,38–5,41	0,09	0,77	0,08
Тривалість грудного вигодовування менше 4 міс.	56,00 (36,54–75,45)	52,00 (32,41–71,58)	1,17	0,33–4,15	0,00	1,00	0,04
Тривалість грудного вигодовування менше 6 міс.	44,00 (24,54–63,45)	56,00 (36,54–75,45)	2,02	0,53–7,77	0,78	0,37	0,17
Раннє введення прикорму (у віці до 6 міс.)	36,00 (17,18–54,81)	4,00 (-3,68–11,68)	13,50	1,46–313,06	6,12	0,013	0,4
Раннє введення продуктів-облігатних алергенів	84,00 (69,62–98,37)	92,00 (81,36–102,63)	0,46	0,05–3,39	0,19	0,66	-0,12
Антибактеріальная терапія у перші 3 міс. життя	40,00 (20,79–59,20)	44,00 (24,54–63,45)	0,84	0,23–3,02	0,00	1,00	-0,04
Велика кількість продуктів-облігатних алергенів у раціоні матері під час вагітності та годування	92,00 (81,36–102,63)	64,00 (45,18–82,81)	6,47	1,06–50,41	4,20	0,04	0,34
Вища освіта батьків	68,00 (49,71–86,28)	72,00 (54,39–89,60)	0,83	0,20–3,26	0,00	1,00	-0,04
Наявність домашніх тварин (кіт)	16,00 (1,62–30,37)	28,00 (10,39–45,60)	0,49	0,10–2,31	0,46	0,49	-0,15
Паління матері	24,00 (7,25–40,74)	60,00 (40,79–79,20)	0,21	0,05–0,82	5,25	0,022	-0,37
Несприятливе середовище, параметри повітря	72,00 (54,39–89,60)	48,00 (28,41–67,58)	2,78	0,74–10,74	2,08	0,13	0,25
Вплив побутових алергенів	48,00 (28,41–67,58)	28,00 (10,39–45,60)	2,37	0,63–9,12	1,36	0,24	0,21

наявність атопії у одного з батьків у сімейному анамнезі майже в 30 разів підвищує ризик розвитку атопічних станів у дитини. Відсутність статистично достовірного зв'язку цих станів з атопією в обох батьків у нашому дослідженні, очевидно, пов'язано з невеликим об'ємом вибірки. Вид розродження, маса тіла при народженні, час першого прикладання до грудей, а також інші перинатальні фактори не виявилися статистично достовірно значиущими в досліджуваній когорті дітей з АД. Тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. і його раннє припинення (у віці до 4 міс.) також не продемонстрували статистичної значущості як фактори ризику розвитку атопічного дерматиту, тимчасом раннє введення страв підгодовування, яке відзначалося у 36 % хворих на атопічний дерматит, у 13,5 рази підвищує ризик розвитку захворювання (95 % ДІ 1,46–313,06). Наявність в раціоні вагітної жінки значної кількості продуктів, що є облігатними алергенами, статистично достовірно підвищує ризик розвитку АД у дитини (ВШ 6,47; 95 % ДІ 1,06–50,41).

Фактори навколишнього середовища, а саме наявність домашніх тварин, постійний вплив побутових алергенів і пасивного куріння тощо не продемонстрували у досліджуваній когорті статистичної достовірності.

Висновки

1. Виділено групи факторів, що впливають на ризик розвитку атопічного дерматиту у дітей. До них належать спадкові чинники, фактори перебігу вагітності та перинатального періоду, харчові чинники, а також фактори навколишнього середовища.

2. Найбільшу статистичну значущість в нашому дослідженні продемонстрували спадкові чинники, а також фактори харчування, що пов'язано з роллю харчової алергії як тригера і кофактора розвитку АД у дітей.

Ключові слова: діти, атопічний дерматит, фактори ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb. Vol. 70 (2). P. 338–351.

2. Spergel J. M. From atopic dermatitis to asthma: the atopicmarch. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105. P. 99–106.

3. Atopic dermatitis: a practice parameter update. 2012 / L. Schneider et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 295–299.

4. Беш Л. В. Профілактика та лікування атопічного дерматиту у дітей: сучасний погляд на проблему. *Здоров'я України. Педіатрія.* 2016. № 1 (36). С. 9.

5. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary andenvironmental factors / H. J. Wen et al. *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 161. P. 1166–1172.

6. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y. Filaggrin mutationsassociated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365. P. 1315–1327.

7. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Павлик Е. В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста. *Здоровье ребенка.* 2013. Т. 2, № 45. С. 156–161.

8. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesaren delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38. P. 634–642.

9. Impaired fetal growth decreases the risk of childhood atopic eczema: a Swedish twin study / C. Lundholm et al. *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40. P. 1044–1053.

10. Creer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional intervention on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 183–191.

11. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis / C. Pelucci et al. *Epidemiology*. 2012. Vol. 23. P. 402–414.

12. Epidemiologic, clinical and socioeconomic factors of atopic dermatitis in Spain / A. Martorell Aragones et al. *J Investig Allregol Clin Immunol*. 2009. Vol. 19 (Suppl 2). P. 27–33.

13. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review / M. E. Scharam et al. *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162. P. 964–973.

14. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAplus / C. Cramer et al. *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 68–75.

15. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure / M. L. Schuttelaar et al. *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 1758–1765.

16. Gene-enviroment inter action in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard et al. *PLoS Med.* 2008. Vol. 5. P. e131.

17. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011. Vol. 41. P. 1–34.

18. Schmit J., Schmitt N. M., Kirch W., Meurer M. Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: a population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010. Vol. 21. P. 292–300.

19. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children / M. Bohme et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125. P. 941–943.

Надійшла до редакції 05.04.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Стоєва,
дата рецензії 10.04.2018

УДК 616.5-002-056.43-053.2

О. О. Старець, О. В. Федоренко, С. Б. Черниш

ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Мета дослідження — проведення монофакторного аналізу факторів ризику розвитку атопічного дерматиту (АД) у дітей для оцінки їх статистичної значущості, а також визначення їхньої ролі при проведенні диференційної діагностики. У дослідження були включені 110 дітей від 2 міс. до 12 років з АД (основна група). До контрольної групи увійшли 50 практично здорових дітей з аналогічним розподілом за статтю та віком. Монофакторний аналіз проводився за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6 та включав розрахунок відношення шансів та його 95 % довірчого інтервалу й атрибутивного ризику. Також проводилася оцінка значущості факторів ризику розвитку АД у дітей за методом "Feature Selection and Variable Filtering" модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining). Згідно з отриманими результатами, найбільшу статистичну значущість у даному дослідженні продемонстрували спадкові чинники, а також фактори харчування, що пов'язано з роллю харчової алергії як тригера і кофактора розвитку АД у дітей.

Ключові слова: діти, атопічний дерматит, фактори ризику.

UDC 616.5-002-056.43-053.2

O. O. Starets, O. V. Fedorenko, S. B. Chernysh

ASSESMENT OF RISK FACTORS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

The study was aimed on the monofactorial analysis of risk factors of atopic dermatitis (AD) in children and evaluation of their statistical significance. 110 children from 2 month to 12 years with atopic dermatitis were involved in the study. The control group consists of 50 healthy children with a similar gender and age. The monofactorial analysis was performed by means of the statistical software STATISTICA 6 and included the calculation of the odds ratio and its 95 % confidence interval and the attributive risk. The significance of the risk factors for atopic dermatitis development in children was estimated by "Feature Selection and Variable Filtering" method of the Data Mining module. Hereditary factors, peculiarities of the course of the perinatal period, environmental factors, and factors related to the child and mother's nutrition were studied. Results of the study showed that the greatest statistical significance in our study was hereditary factors and nutritional factors, associated with the role of food allergy as a trigger and cofactor for the development of AD in children.

Key words: children, atopic dermatitis, risk factors

УДК 616.62-002-036.1

Т. В. Стоєва, *д-р мед. наук, проф.,*
Т. Л. Годлевська, *канд. мед. наук*

ОСОБЛИВОСТІ УРОДИНАМІКИ НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ ЗА УМОВИ ВПЛИВУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Визначення показників уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів має важливе значення при діагностиці захворювань сечовивідної системи [1–4]. Порушення сечовиведення в дитячому віці досить розповсюджене і трапляється майже у третини дітей віком від 4 до 15 років [1]. У віці 5 років нейрогенні порушення спостерігаються у 15–20 % дітей, а на момент вступу до школи — у 7–12 % дітей [2]. Уродинаміка нижніх сечовивідних шляхів у дитячому віці значною мірою визначається психоемоційним станом дитини, її особистісним сприйняттям впливу факторів навколишнього середовища. Дослідження останнього часу свідчать на користь важливої ролі тривоги — реактивної, а також особистісної — у появі розладів уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів у дітей з нейрогенним сечовим міхуром [3; 4].

Одним із факторів, які впливають на стан психореактивності, є неінвазивні електричні подразнення структур мозку, що можуть бути здійснені за допомогою імпульсів електричного струму, імпульсів магнітного поля високої індукції [6; 7]. Варто зазначити, що вплив транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) ефективний щодо регуляції тонусу сечового міхура у хворих з частковим розтином спинного мозку [8], а також у пацієнтів з хворобою Паркінсона [5]. До останнього часу не було досліджено особливості уродинаміки за умов впливу транскраніальним імпульсним магнітним полем.

Отже, **метою** даної роботи було вивчення показників урофлоуметрії у дітей віком 5–12 років за умов застосування ТМС, яку здійснювали на префронтальні відділи кори головного мозку у дітей з нейрогенним сечовим міхуром.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставленої мети було обстежено 90 дітей (42 дівчинки і 48 хлопчиків) віком 5–12 років, у яких загальний об'єм виділеної сечі (сечового міхура) становив від 50 до 200 мл і які скаржилися на дизуричні порушення. У дослідженні брали участь діти, які перебували на оздоровчому лікуванні в санаторії «Зелена гірка».

Для визначення параметрів уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів застосовували уродинамічну систему ACS 180 Plus (MENFIS BioMed., США). У деяких випадках урофлоуметрію проводили в поєднанні із записом внутрішньоміхурового та внутрішньоочеревинного тиску, а також з електроміографією м'язів дна таза та цистографією (відеоуродинамікою).

При проведенні урофлоуметрії визначали низку показників, наведених у табл. 1 [3; 9].

З метою визначення психоемоційного стану дитини застосовували тести Спілбергера — Ханіна, які дозволяють визначити рівень реактивної та особистісної тривоги [3; 4].

Здійснювали ТМС за допомогою приладу «Нейро МС/Д» компанії «Нейрософт» (Російська Федерація, наказ МОЗ України від 30.07.2004 р. № 216 про реєстрацію та дозвіл на застосування) з використанням індукційних котушок, призначених для подібної стимуляції. На висоті імпульсу індукція була в 2,0 Тл, усього при частоті генерування біфазних імпульсів 5 Гц тривалість впливу становила 10 с [6]. Стимуляції проводили щодобово однократно протягом 10 діб з перервою в 5 діб (усього два курси).

Як групу контролю спостерігали 25 дітей (12 хлопчиків і 13 дівчаток) віком від 5 до 12 років, які не мали скарг на дизуричні розлади. Дітям проводили хибні стимуляції — розташовували котушки над зоною проекції префронтальної кори мозку без увімкнення стимуляції.

Усі пацієнти надавали інформовану згоду на застосування вказаних лікувальних факторів. Усі дослідження проведені відповідно до наказу МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 і схвалені комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Отримані результати обробляли з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати застосування теста Спілбергера — Ханіна показали, що висока реактивна тривожність до початку лікування спостерігалась у 26,7 % обстежених дітей при такій же вираженості низького рівня тривожності (табл. 2). Особистісна тривога високого рівня реєструвалась у 13,3 % всіх досліджень при низькому рівні в 33,3 % спостережень (див. табл. 2). Зважаючи на більш виражену кореляцію реактивної тривожності з показниками урофлоуметрії [3; 4], у подальшому було використано реактивну тривожність як фактор розподілу дітей на групи спостереження.

У групі пацієнтів із низьким рівнем реактивної тривожності час затримки сечовипускання перевищував такий у дітей групи контролю на 31,0 % ($p<0,05$; рис. 1). Крім того, порівняно з контролем достовірно зменшувалася середня швидкість руху сечі — на 15,0 %, а також зростали показники часу досягнення максимальної швидкості руху сечі та загального часу сечовипускання — відповідно на 27,0 та 33,0 % ($p<0,05$).

Після проведення курсу ТМС час затримки сечовипускання достовірно (на 43,0 %) зменшу-

Таблиця 1

Показаники урофлоуметрії у дітей з об'ємом виділеної сечі менше 200 мл (група контролю), M±m

Показник	M±m
Об'єм виділеної сечі, мл	113,5±10,9
Час затримки, с	4,67±0,50
Максимальна швидкість руху сечі, мл/с	17,94±0,60
Середня швидкість руху сечі, мл/с	9,18±0,40
Час досягнення максимальної швидкості руху сечі, с	6,66±0,50
Час сечовипускання, с	12,99±1,00
Коригована швидкість руху сечі	1,50±0,05

Таблиця 2

Вираженість тривоги у дітей з нейрогенним сечовим міхуром за тестом Спілбергера — Ханіна

Ступінь вираженості тривоги	Вид тривоги	
	Реактивна	Особистісна
Високий рівень	24	12
Середній рівень	42	48
Низький рівень	24	30
Усього	90	90

вався, порівняно з його вихідним значенням ($p<0{,}05$), і при цьому був на 12,0 % меншим порівняно з показником у групі контролю ($p>0{,}05$). За цих умов зростали також показники максимальної та середньої швидкості руху сечі порівняно з вихідними показниками — відповідно на 16,0 % ($p>0{,}05$) та 19,0 % ($p<0{,}05$). Показники часу досягнення максимальної швидкості руху сечі та загального часу сечовипускання зменшувалися на 22,0 та 27,0 % відповідно ($p<0{,}05$). Також достовірне зменшення спостерігалося з боку величини коригованої швидкості руху сечі — на 23,0 % ($p<0{,}05$; рис. 1).

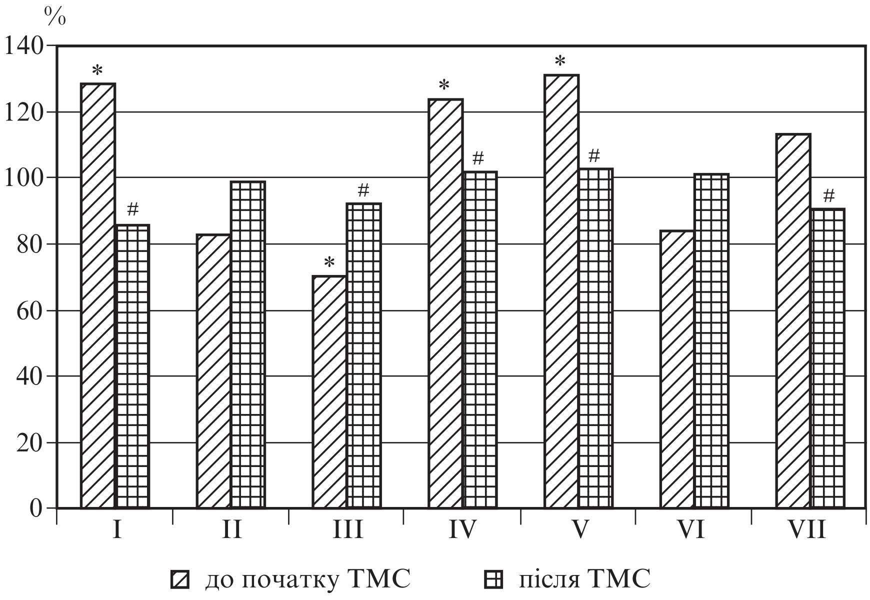


Рис. 1. Вплив транскраніальної магнітної стимуляції кори мозку дітей з нейрогенним міхуром, у яких було визначено низький рівень тривожності. На рис. 1, 2: за віссю абсцис: I — час затримки сечовипускання; II — максимальна швидкість руху сечі; III — середня швидкість руху сечі; IV — час досягнення максимальної швидкості руху сечі; V — час сечовипускання; VI — об'єм виділеної сечі; VII — коригована швидкість руху сечі; за віссю ординат — величина досліджуваного показника щодо вимірюваного в групі практично здорових дітей (група контролю), прийнятого за 100 %; * — $p<0{,}05$ порівняно з показником у групі контролю; # — $p<0{,}05$ порівняно з показником у пацієнтів з нейрогенним сечовим міхуром до початку лікування (ANOVA + Newman–Keuls тест)

У дітей із високим рівнем тривоги час затримки сечовипускання перевищував відповідний показник у групі контролю на 42,0 % ($p<0{,}05$; рис. 2). При цьому зменшувалися показники максимальної та середньої швидкості руху сечі — відповідно на 17,0 та 32,0 % ($p<0{,}05$). Одночасно зростали показники часу досягнення максимальної швидкості руху сечі — на 35,0 % та загального часу сечовипускання — на 29,0 % ($p<0{,}05$).

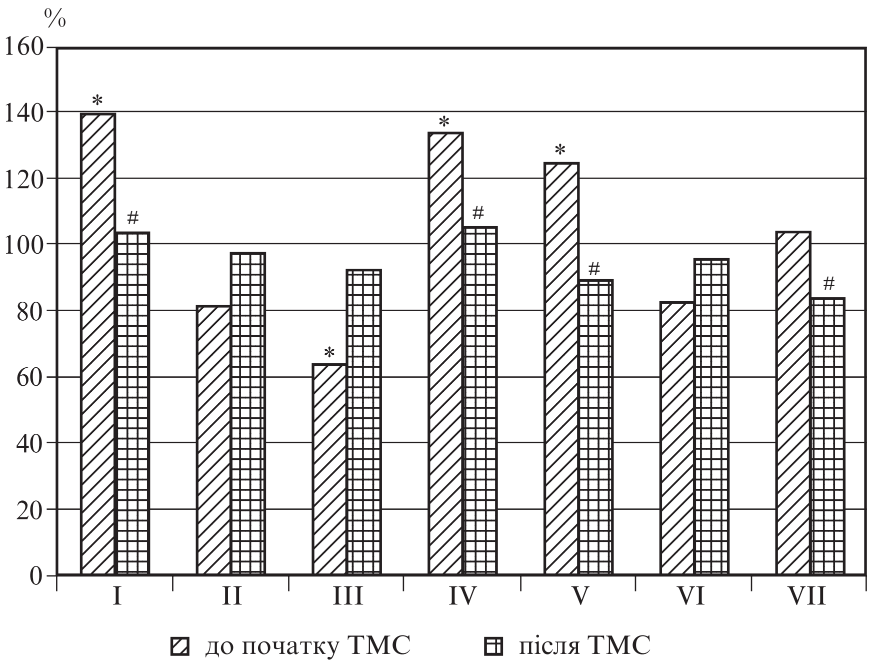


Рис. 2. Вплив транскраніальної магнітної стимуляції кори мозку дітей з нейрогенним міхуром, у яких було визначено високий рівень тривожності

На тлі застосування ТМС у дітей скорочувався час затримки сечовипускання, порівняно з вихідним рівнем, на 35,0 % ($p<0{,}05$), але залишався на 7,0 % більш високим порівняно з показником у групі контролю ($p>0{,}05$). Показники максимальної та середньої швидкості руху сечі зростали, порівняно з вихідним значенням, на 15,5 та 17,0 % ($p>0{,}05$). При цьому середня швидкість руху сечі залишалася на 15,0 % нижчою від такої, яка реєструвалась у групі контролю ($p>0{,}05$). За цих умов достовірно, порівняно з вихідними значеннями, зменшувалися показники часу досягнення максимальної швидкості руху сечі та загального часу сечовипускання — відповідно на 25,0 та 31,0 % ($p<0{,}05$). Також достовірно (на 22,0 %) зменшувався показник коригованої швидкості руху сечі ($p<0{,}05$; див. рис. 2).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у дітей з нейрогенним сечовим міхуром показники урофлоуметрії змінюються характерним чином. Так, у підгрупі дітей з низьким рівнем реактивної тривожності визначалося достовірне подовження періоду затримки сечовипускання, скорочення періоду на 31,0 %, зростання часу досягнення максимальної швидкості руху сечі та загального часу сечовипускання відповідно на 27,0 та 33,0 %, а також уповільнення середньої швидкості руху сечі на 15,0 % порівняно з групою контролю. При високому рівні реактивної тривоги вказані показники були дещо вищими: подовження затримки часу сечовипускання становило 42,0 %, часу досягнення максимальної швидкості руху сечі — 35,0 %, загального часу сечовипускання — 29,0 % ($p<0,05$). Крім того, скорочувалися показники максимальної та середньої швидкості руху сечі відповідно на 17,0 та 32,0 %. Таким чином, при високому рівні тривожності порушення уродинаміки були більш вираженими порівняно з такими, які реєструвались у пацієнтів з низьким рівнем тривожності, що відповідає раніше отриманим результатам [3; 4].

Застосування сеансів ТМС на ділянки лівої префронтальної кори мозку супроводжувалися відновленням уродинамічних порушень. Причому вираженість ефекту корекції розладів уродинаміки залежала від вихідного рівня порушень і була більш вираженою у дітей з вихідним низьким рівнем реактивної тривоги. Зважаючи на визначену роль реактивної тривоги в розвитку порушень уродинаміки пацієнтів з нейрогенним сечовим міхуром [3; 4], можливим механізмом виникнення лікувального впливу є значне підвищення збудливості кори головного мозку, що встановлено при подібних патологічних станах у дітей [10]. Очевидно, що в результаті застосування ТМС та виникнення циркулярних струмів у зоні впливу імпульсного магнітного поля в післястимуляційному періоді посилюються гальмівні механізми. Крім того, відомий вплив ТМС як фактора, що зменшує тривогу [6; 7], дозволяє припустити, що у формуванні позитивного лікувального ефекту певну роль відіграють процеси системного рівня організації, які поширюються на механізми, що відповідальні за емоційну поведінку та базуються на вегетативних і гуморальних механізмах регуляції. Також потрібно зазначити, що визначення відповідного рівня тривоги (низького або високого) у дітей з уродинамічними розладами дозволяє передбачити чутливість порушень щодо лікувальних впливів, зокрема здійснення ТМС на відповідні ділянки кори головного мозку.

Висновки

1. Отже, ТМС (2,0 Тл, 5 Гц), яка здійснюється на ліву префронтальну кору головного мозку, викликає позитивні лікувальні впливи при розладах уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів у дітей з нейрогенним сечовим міхуром.

2. Вираженість порушень уродинаміки має пряму пропорційну залежність від рівня реактивної тривоги й обернену — щодо ефективності застосування ТМС як лікувального фактора.

Ключові слова: діти, уродинаміка нижніх сечовивідних шляхів, урофлоуметрія, тривожність, транскраніальна магнітна стимуляція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Гаджиева З. К. Растройства мочеиспускания. Москва: Литтерра, 2006. 208 с.

2. Джавад М. Д., Заде В. М., Державин В. М., Вишневский Е. Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. Москва: Медицина, 1989. 382 с.

3. Годлевская Т. Л., Стоева Т. В., Копейка А. К., Чернявский В. Г. Особенности психоэмоционального статуса у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания и эффективность применения динамической электронейростимуляции в комплексе лечения. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2014. № 2. С. 21–24.

4. Зубаренко А. В., Стоева Т. В., Годлевская Т. Л. Показатели урофлоуметрии в различных условиях психореактивного состояния детей. *Досягнення біології та медицини.* 2010. № 2 (16). С. 49–53.

5. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients / L. Brusa et al. *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24(3). P. 445–448.

6. Kar S. K., Sarkar S. Neuro-stimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2016. Vol. 14 (4). P. 330–337.

7. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Treat Social Anxiety Disorder: Case Reports and a Review of the Literature / F. Paes et al. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2013. Vol. 9. P. 180–188.

8. The interaction of cortico-spinal pathways and the pudendoanal reflex in patients with incomplete spinal cord injury: a pilot study / N. Vasquez et al. *Neurourol. Urodynam.* 2014. doi: 10.1002/nau.22554.

9. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents. Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society / T. Neveus et al. *Neurourol. Urodyn.* 2007. Vol 26, № 1. P. 90–102.

10. Transcranial magnetic stimulation identifies cortical excitability changes in monosymptomatic nocturnal enuresis / E. M. Khedr et al. *Neurophysiol. Clin.* 2015. Vol. 45 (2). P. 151–158.

Надійшла до редакції 03.04.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Старець, дата рецензії 06.04.2018

УДК 616.62-002-036.1

Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська

ОСОБЛИВОСТІ УРОДИНАМІКИ НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ ЗА УМОВИ ВПЛИВУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

Порушення сечовиведення в дитячому віці досить розповсюджене і трапляється майже у третини дітей віком від 4 до 15 років, тому метою роботи було вивчення показників урофлоуметрії у дітей з нейрогенним сечовим міхуром за умови застосування транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС).

Обстежено 90 дітей (42 дівчинки і 48 хлопчиків) віком 5?12 років. Для урофлоуметрії застосовували уродинамічну систему "ACS 180 Plus" (MENFIS BioMed., США). Визначення психоемоційного стану проводили за тестом Спілбергера — Ханіна, ТМС здійснювали за допомогою приладу «Нейро МС/Д» компанії «Нейрософт» (індукція 2,0 Тл) щодобово однократно двома курсами по 10 діб.

У результаті дослідження дійшли висновку, що ТМС (2,0 Тл, 5 Гц), яка здійснюється на ліву префронтальну кору головного мозку, викликає позитивні лікувальні впливи щодо розладів уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів у дітей з нейрогенним сечовим міхуром, вираженість яких має обернену залежність від рівня реактивної тривоги.

Ключові слова: діти, уродинаміка нижніх сечовивідних шляхів, урофлоуметрія, тривожність, транскраніальна магнітна стимуляція.

UDC 616.62-002-036.1

T. V. Stoeva, T. L. Godlevska

PECULIARITIES OF LOW URINARY TRACT URODYNAMIC IN CHILDREN WITH NEURIGENIC BLADDER UNDER CONDITION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Disturbances of urodynamic occurred in one third of children of 4 to 15 years old.

The aim of work was to investigate urflowmetric indices in children with neurogenic bladder under conditions of transcranial magnetic stimulation (TMS).

90 children have been observed (42 girls and 48 boys) of 5-12 years old. Urodynamic system "ACS 180 Plus" (MENFIS BioMed., USA) was used for uroflowmetry. The psychological state was investigated with Spilberg-Hanin test. TMS was performed using "Neuro MS/D" (Neurosoft) device (induction 2.0 Tl) once per day during 10 days — two such courses of treatment were performed.

As a result of research the authors concluded that TMS (2.0 Tl, 5 Hz), which were performed upon left prefrontal cortex, engendered positive effects upon urodynamic disturbances of low urinary tract in children with neurogenic bladder, and pronouncement of effect of treatment was conversely proportional to the level of patient's anxiety.

Key words: children, low urinary tract urodynamic, uroflowmetry, anxiety, transcranial magnetic stimulation.

UDC 616-036.88:614.256:314.14

Rodney P. Jones, *PhD*

END-OF-LIFE, UNUSUAL SYNDROMIC SYMPTOMS AND PERIODS OF HIGH PHYSICIAN WORK-LOAD

Healthcare Analysis & Forecasting, Worcester, UK

Key Points

1. The last 22-weeks of life are marked by rapidly escalating acute medical intervention.

2. Death is a retrospective marker for marginal changes in physician workload.

3. Seasonal variation in death could be expected to account for a 20 to 50% variation in end-of-life related workload.

4. A series of poorly understood, presumed infectious, events lead to roughly 12-month periods of higher deaths, medical admissions, staff sickness absence and bed occupancy.

5. Immune disturbance appears capable of triggering acute events across a wide range of conditions.

6. Physician workload, case mix and complexity therefore fluctuate within a pattern of seasonal and wider infectious events.

1. Introduction

Although some suffer occasionally from sudden death, for most individuals dying is a process. As we age the reserve of all our body systems decline and eventually fail. Because of disease, some systems may cause death by failing prematurely. For example, viral myocarditis might precipitate heart failure and death at an early age, long before the reserve of any other system in the body starts to decline. It could be argued that the viral myocarditis was caused by failure of the immune system, so that it was immune decline rather than cardiac failure that was the primary cause of death. In older age, however, even if one system starts to fail a little earlier than the rest, the others are not far behind, so that a patient's renal failure might soon be followed by respiratory failure, then cardiac failure and death. Indeed, how closely are death and acute admissions aligned?

An audit conducted in Scotland of all patients (elective and emergency) in hospital on the 31st March 2010 established that 29% were dead within one year. This rose to 42% for females aged 85+ and 54% for males aged 85+ [1]. The odds ratio for death of medical inpatients was 3.1-times higher than for surgical inpatients [1]. Some 55% of a person's total hospital bed days occur in the last year of life [5], and in Australia 87% of people are hospitalized at least once in the last year of life [2].

A study in Milton Keynes (England) for persons dying over a 3-year period ending in 2016 established that their hospital bed occupancy remained low from 52 to 22 weeks prior to death, was 5-times higher 9 weeks prior to death and 48-times higher 1 week prior to death [3]. The 22-week 'terminal' period was also observed in a 1990 study in Copenhagen [4]. It is currently assumed that as the population ages the demand for hospital beds will increase. However, this may not be the case. A seven-year cohort study in the late 1990's in Germany concluded that acute hospital bed use does not increase as the population ages [5]. A Swedish study demonstrated that as the age at death increases, the age at first admission after the age of 60 also increases [6], i. e. it is the 22-week terminal period (irrespective of age) that consumes the greatest acute resources.

It goes without saying that younger populations experience fewer deaths, and there is a 5-fold variation between locations relating to the number of deaths per head of population, deaths per general practitioner (GP), and hospital deaths per admission [7]. However, all locations experience fluctuation in medical demand in direct proportion to the changes in local deaths [7]. Hence the question as to which factors most influence the marginal changes in the number of persons dying at any point in time, and hence physician workload?

2. Trends in end-of-life

2.1. Seasonal variation

If we accept the hypothesis that death drives the marginal changes in hospital physician workload, and that acute admissions peak in the last month of life, then seasonal changes in death may explain some of the workload fluctuations. Acute physicians in the Northern hemisphere will be aware that January is usually the busiest month of the year.

Depending on the weather and infectious outbreaks, both December and February are usually the peak months for end-of-life care. Average end-of-life related workload for England and Wales in January is typically 37% higher than in August (the reverse situation occurs in the Southern hemisphere). However, this increase varies considerably (from 25% to 50%) by location in England and Wales (authors analysis of local authority deaths). This wide range is not strongly latitude dependant but probably reflects local weather patterns, inland/coastal gradients, the local mix of urban versus rural residence, and social groups. Common conditions which show higher deaths in the winter compared to the summer are respiratory +98%, cerebrovascular +37%, ischaemic heart +27% and other cardiovascular +24% [8]. One study in Canada demonstrated that 33 out of the 52 most common admission diagnoses were moderately or strongly seasonal [9]. However, given these strong seasonal patterns, plus considerable Poisson scatter associated with smaller monthly totals is it possible that more subtle patterns may lie concealed in the long-term trends.

2.2. Longer-term trends

Given the fact that most medical admissions occur among the 'elderly', Fig. 1 shows the trend in deaths among persons aged 75+ in England and Wales between 1963 and 2015. In 1963 the most common age for death was 78 and only 43% of deaths occurred among those aged 75+, however, by 2015 the most common age for death had risen to 86, and 69% of deaths now occurred among those aged 75 and above.

Note that the increase in deaths occurring from 2012 onward in Fig. 1 was not predicted [7,10-13], and still has no official explanation. Also in Fig. 1 are several spike years (1963, 1968, 1972, 1976, 1985, 1989, 1993, 2003, 2008, 2012, 2015). The spike in 1963 arose from a very extended period of extreme cold at a time when central heating was less common in the UK. Spikes in other years have been typically explained by influenza and other winter infectious outbreaks. Prior to 2000 large seasonal influenza epidemics were common, however, since 2000 the seasonal peaks in influenza have been muted, yet the large peaks in deaths continued to occur [10–13].

3. Step-like changes in deaths

A running (moving) 12-month total is a simple but elegant way of detecting fundamental step-like or on/off changes in the death rate. It removes the complicating

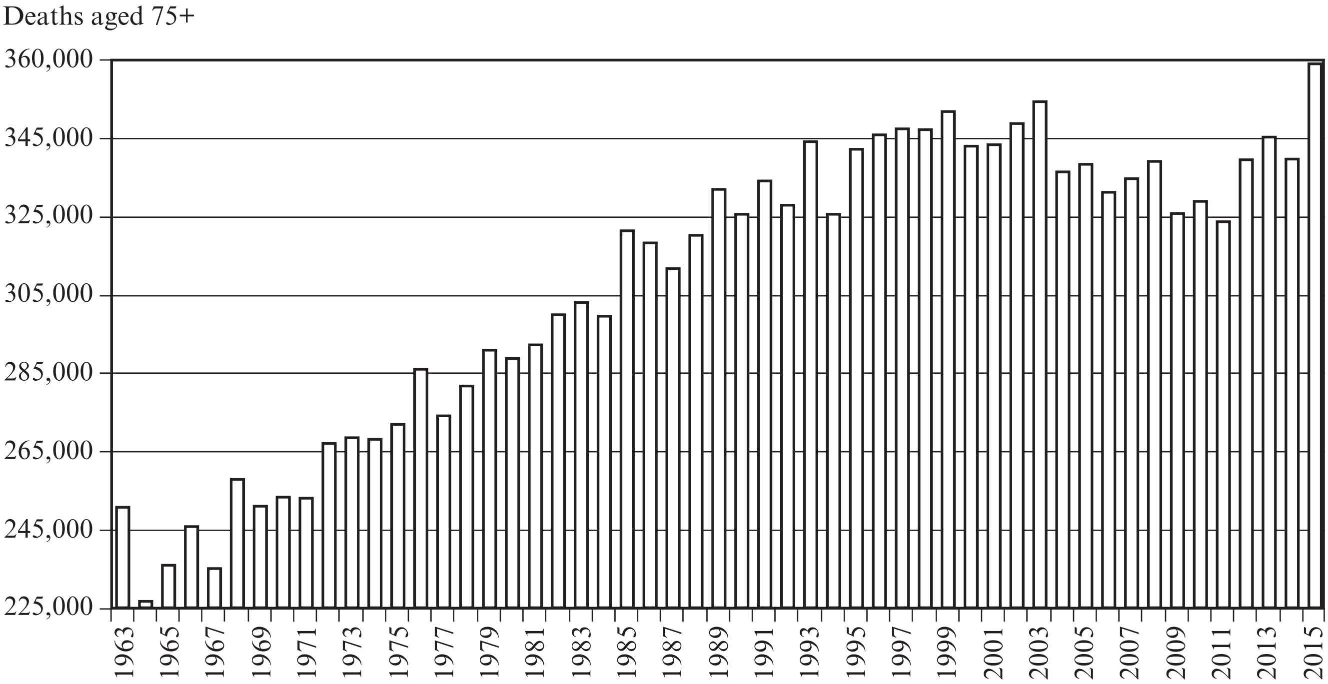


Fig. 1. Annual deaths among persons aged 75+ in England and Wales, 1963 to 2015
Source: Office for National Statistics, deaths by single year of age, https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/deathregistrationssummarytablesenglandandwalesdeathsbysingleyearofagetables

effects of seasonality, and minimizes the higher monthly Poisson-based variation. Typically, evident in such 12-month running (moving) totals are larger saw-tooth features (Table 1 and Fig. 2) which reflect step-like increases or decreases (on/off changes) in the death rate where deaths stay high for a period of 12-months before switching back to the baseline rate. In a running (moving) 12-month total a sudden shift in death rate creates the upward swing of the saw-tooth, i. e. 11 months of the old and lower rate plus 1 month of the new and higher rate, then 10 months plus 2 months, etc. The actual magnitude of the step-like change is revealed by the absolute difference

Table 1

Magnitude of Recent Step-increase in Medical Bed Occupancy in Several Hospitals and the 12-Month Period Covering This High Bed Demand

Hospital Location	Beds	Step-up, %	12-month ending	Hospital Location	Beds	Step-up, %	12-month ending
Swindon	400	7.2	Dec-15	East Kent	620	10.5	Sep-16
Yeoville	220	8.3	Dec-15	Hampshire	520	3.8	Dec-16
Wirral	470	3.0	Dec-15	Frimley & Slough	860	7.7	Dec-16
Reading	440	6.7	Mar-16	Wye Valley	160	18.1	Dec-16
York	690	5.2	Mar-16	Ipswich	380	14.6	Dec-16
Worcester	450	10.4	Mar-16	Cambridge	570	5.1	Mar-17
Milton Keynes	330	11.1	Mar-16	Kings College (London)	830	5.3	Mar-17
Brighton & Sussex	480	12.1	Jun-16	Wigan	270	7.5	Mar-17
North Tees	420	11.0	Jun-16	East Lancashire	610	3.9	Mar-17
Aintree	500	7.1	Sep-16	Ashford	330	2.7	Mar-17
Dartford & Gravesham	360	8.4	Sep-16	Sheffield	990	3.6	Mar-17

Footnote: Average quarterly occupied beds by specialty for hospitals in England was obtained from NHS England, https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/bed-availability-and-occupancy/bed-data-overnight/. Analysis is based on quarterly data which may underestimate the magnitude of the step-increase. Bed availability may also limit the magnitude of the step-increase. The 12-month period occurs at a point in the quarter ending on the month given above. Each hospital will service multiple local government areas, the size of the population will vary roughly with bed numbers. Occupied medical bed numbers are an average over quarters ending March-14 to March-17

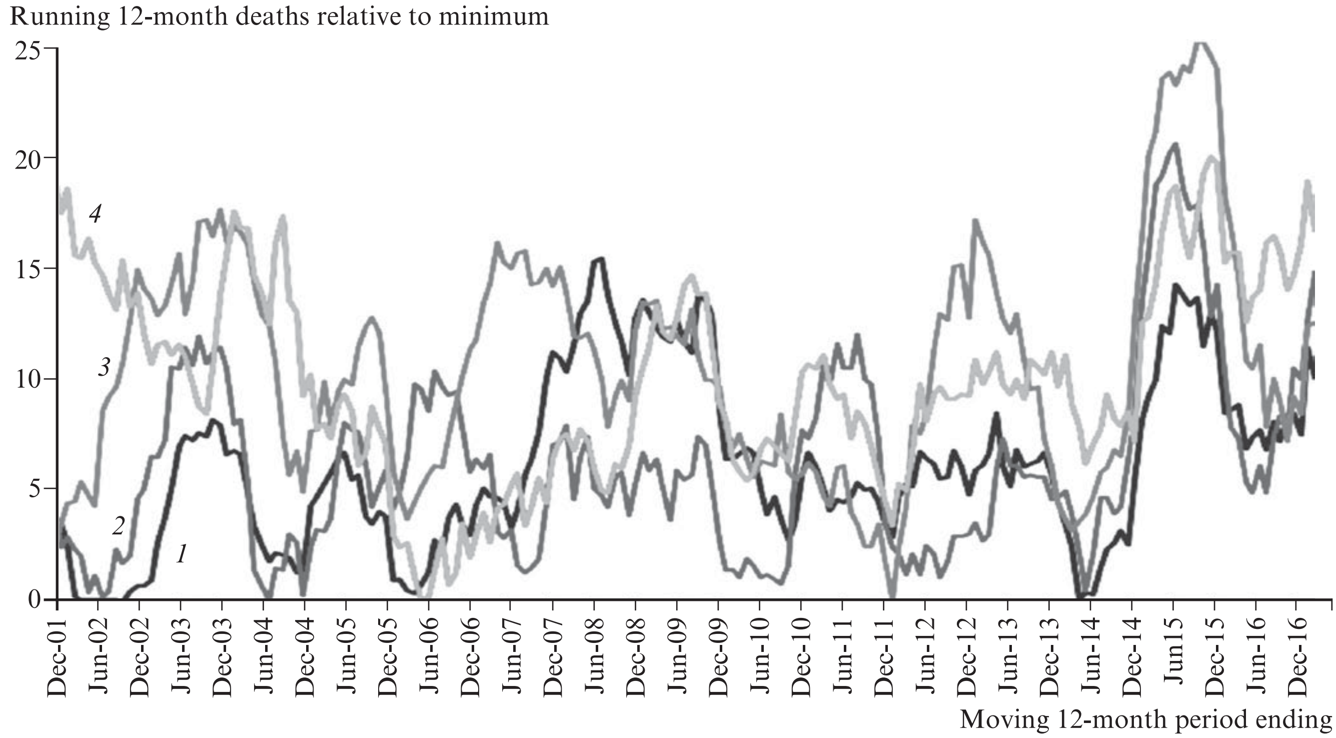


Fig. 2. Running (moving) 12-month total deaths for local authorities in Nottinghamshire, England: *1* — Nottingham; *2* — Broxtowe; *3* — Gedling; *4* — Rushcliffe

Source: Monthly deaths by usual area of residence is from Office for National Statistics. Between 2001 and 2010 there was an overall downward trend in total deaths across the UK and in many local authority areas. This downward trend has been linearized by the application of a second order polynomial (no adjustment has been applied beyond 2010). This allows the saw-tooth behaviour to be more easily visualized.

between peak and trough of the saw-tooth features. The step-like changes only occur in the numbers of medical patients, with obvious effects on work load.

These subtle changes in population deaths have been illustrated in Fig. 2 using four local authority areas in the county of Nottinghamshire (England). These unusual high periods of death endure for around 12-months before reverting to the base-line level of deaths. The 12-month duration is a population average, and as such, may not apply to individuals. This high step-like increase in the apparent death rate seen in Table 1 and Fig. 2 is a composite picture of all the small areas comprising each local authority, hospital or (inter)national geography. The smaller fluctuations seen for each local authority arise from simple Poisson-based variation, hence the larger changes are systematic and not simply due to randomness. Hence, from a medical workload viewpoint the residents of Gedling (Fig. 2) experienced 22% more deaths in the 12-month period ending November 2015 compared to the 12-month period ending March 2014. Likewise, the residents of Nottingham experienced 15% more deaths in the 12-month period ending July 2008 compared to the 12-month period ending May 2006, etc.

One of these step-like events which started during 2014 gave statistically significant increases in death across all UK local government areas, and led to a lower quartile increase of +8.8%, a median increase of +11.5%, and an upper quartile increase of +14.1% [14]. Around 1% of very small areas across England and Wales experience one of these events at any point in time [15], leading to the near simultaneous increase in both deaths and medical admissions. In practice, the increase in deaths lags the increase in medical admissions by around 6–8 weeks [12; 13], as does accompanying staff sickness absence [12]. However, these very small area events aggregate to give larger local and even national events. It is important to stress that local hospitals experience periods of higher death and medical admissions which differ in magnitude and timing (Table 1 and Fig. 1) to the more general national picture, which is a composite across many small areas.

4. What is the cause?

While it would be easy to blame the weather for these curious events, this is not borne out by the facts as these local fluctuations seem to occur in every location and climate so far studied [11], and that there are timing and magnitude differences even between adjacent small areas [15]. In addition, males and females appear to behave separately [15]. During these step-like increases there are 10 additional medical admissions for every extra death [7] and increased staff sickness [12], suggesting that although not generally recognised throughout the whole population, there is an underlying infectious agent or agents. If so, it is not likely to be influenza since it is widely recognised throughout the entire community and kills its older victims within in a relatively short period of time, not over a one-year duration.

It might be possible that a local outbreak of an agent that is innocuous or unnoticed in the general healthy wider population, such as the immune modifying herpes virus cytomegalovirus (CMV), precipitates or aggravates illness in a vulnerable population with multiple co-morbidity [10; 13].

5. Ramifications

Given this dependence on end-of-life and related hospital workload it is important to note that the marginal changes in hospital bed occupancy have been directly linked to marginal changes in the total number of persons dying at any point in time [14]. To make this point clear, it is the count of persons dying (as a proxy for the last year of life) rather than age standardized mortality that drives the changes in medical workload experienced at the individual hospital.

Somewhat surprisingly, the Summary Hospital-level Mortality Indicator (SHMI), a variant of the Hospital Standardized Mortality Rate (HSMR), appears to track the step-lie changes in all-cause mortality in the wider community surrounding a hospital (Fig. 3), suggesting that SHMI/HSMR may not actually be measuring hospital quality of care per se, but wider issues of morbidity and mortality in the surrounding

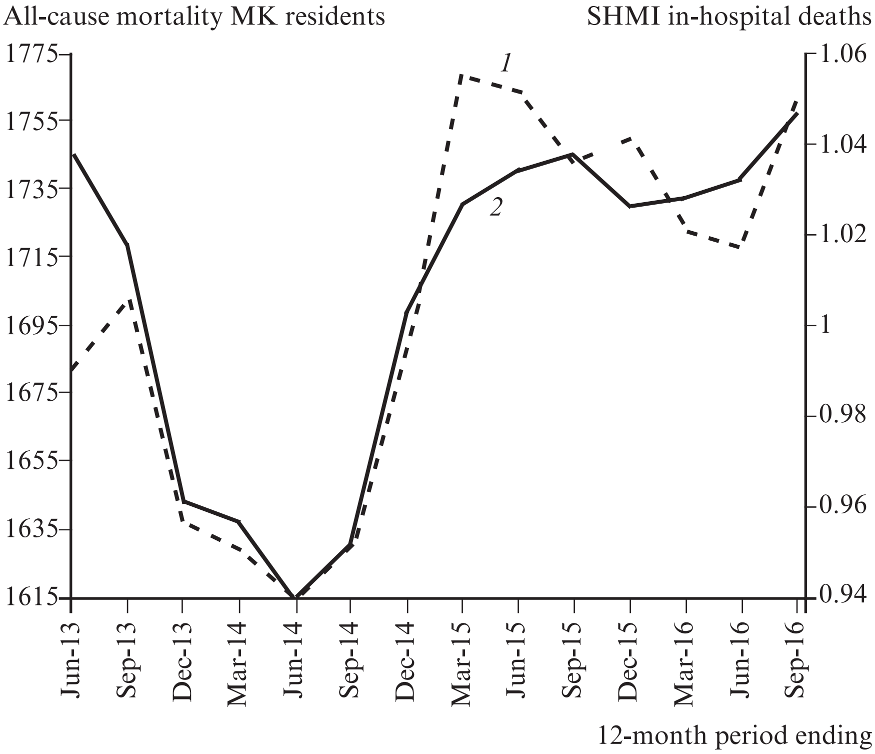


Fig. 3. Moving (running) 12-month total deaths (all-cause mortality) for residents of Milton Keynes local authority, and average SHMI for in-hospital deaths at the Milton Keynes University Hospital (MKUH): *1* — all-cause mortality; *2* — SHMI

Footnote: SHMI data is from NHS Digital, http://content.digital.nhs.uk/SHMI. Monthly deaths for residents of Milton Keynes are from the Office for National Statistics, https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/monthlyfiguresondeathsregisteredbyareaofusualresidence. Note that the MKUH receives patients from adjacent local authority areas and Milton Keynes residents can be admitted to other hospitals. While SHMI has been age, gender and diagnosis group standardized deaths are simply a count of actual numbers and will show higher statistical scatter.

population. The key issue is that neither deaths or SHMI should be behaving in the way demonstrated in Fig. 3.

6. Conclusions

Summer/winter changes in deaths and consequent end-of-life acute admissions reflect strongly in physician workload. Outbreaks of a presumed (persistent) infectious agent add additional 12-month periods of higher admissions/workload whose magnitude and timing depend on location. The usual summer/winter pattern is simply shifted to a higher level.

In persons who are in the terminal phase of life the presenting condition(s) can arise out of general dysregulation in the most susceptible system. This dysregulation appears to be exacerbated (in some individuals) by both small-area mini-outbreaks and larger local and national outbreaks of a presumed infectious agent. While the persistent immune modifying virus CMV has been circumstantially identified as a potential candidate urgent research is required to identify the exact pathogen.

Acknowledgements

The comments and suggested changes by John Kellett are acknowledged with gratitude.

Ключові слова: завершення життя, робоче навантаження, звичайні діагнози, загальна смерт-

ність, інфекційні спалахи, сезонний, імунітет.

REFERENCES

1. Imminence to death among hospital inpatients: prevalent cohort study / D. Clarke et al. *Palliative medicine*. 2014. Vol. 28 (6). P. 474–479.

2. Hospital use by an ageing cohort: an investigation into the association between biological, behavioural and social risk markers and subsequent hospital utilization / P. Hanlon et al. *J Public Health Med* 1998. P. 20 (4). P. 467–476.

3. Jones R., Sleet G., Pearce O., Wetherill M. Complex changes in blood biochemistry revealed by a composite score derived from Principal Component Analysis: Effects of age, patient acuity, end of life, day-of week, and potential insights into the issues surrounding the 'Weekend' effect in hospital mortality. *Brit J Med Medical Res.* 2016. Vol. 18 (5). P. 1–28. doi. P. 10. 9734/BJMMR/2016/29355

4. Present and projected consumption of hospital bed-days as a function of terminal days before death / P. Winkel et al. *Scand J Public Health* 1990. Vol. 18 (1). P. 39–44.

5. Busse R., Krauth C., Schwartz F. Use of acute hospital beds does not increase as the population ages. P. Results from a seven year cohort study in Germany. *J Epidemiol Comm Health.* 2002. Vol. 56. P. 289–293.

6. Trends in age at first hospital admission in relation to trends in life expectancy in Swedish men and women above the age of 60 / K. Karampampa et al. *BMJ Open.* 2013. Vol. 3. P. e003447.

7. Beeknoo N., Jones R. The demography myth — how demographic forecasting underestimates hospital admissions, and creates the illusion that fewer hospital beds or community-based bed equivalents will be required in the future. *Brit J Med Medical Res.* 2016. Vol. 19 (2). P. 1–27.

8. Seasonal variation in cause — specific mortality: are there high-risk groups? / C. Van Rossum et al. *Int J Epidemiol.* 2001. Vol. 30. P. 1109–1116.

9. Simplicity within complexity: Seasonality and predictability of hospital admissions in the province of Ontario 1988-2001, a population-based analysis / R. Upshur et al. *BMC Health Serv Res.* 2005. Vol. 5. P. 13.

10. Jones R. Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? *Hypotheses in Clinical Medicine.* 2013. Vol. P 37-79, Eds M. Shoja, [et al]. New York: Nova Science Publishers Inc. Available from. P. http:www.hcaf.biz/2013/CMV_Read.pdf

11. Jones R. Recurring Outbreaks of an Infection Apparently Targeting Immune Function, and Consequent Unprecedented Growth in Medical Admission and Costs in the United Kingdom: A Review. *Brit J Med Medical Res.* 2015. Vol. 6 (8). P. 735–770. doi. P. 10. 9734/BJMMR/2015/14845

12. Jones R. Are emergency admissions contagious? Brit J Healthc Manage. 2015. Vol. 21 (5). P. 227-35.

13. Jones R. Is cytomegalovirus involved in recurring periods of higher than expected death and medical admissions, occurring as clustered outbreaks in the northern and southern hemispheres? *Brit J Med Medical Res.* 2016. Vol. 11 (2). P. 1–31. doi. P. 10. 9734/BJMMR/2016/20062

14. Jones R. Outbreaks of a presumed infectious pathogen creating on/off switching in deaths. *SDRP Journal of Infectious Diseases Treatment and Therapy.* 2017. Vol. 1 (1). P. 1–6.

15. Jones R. A regular series of unexpected and large increases in total deaths (all-cause mortality) for male and female residents of mid super output areas (MSOA) in England and Wales: How high-level analysis can miss the contribution from complex small-area spatial spread of a presumed infectious agent. *Fractal Geometry Nonlinear Analysis Medicine Biology.* 2016. Vol. 2 (2). P. 1–13.

Submitted 01.02.2018

Reviewer MD, prof. K. V. Aymedov, date of review 06.02.2018

УДК 616-036.88:614.256:314.14

Родні П. Джонс

ЗАВЕРШЕННЯ ЖИТТЯ, НЕЗВИЧАЙНИЙ СИНДРОМ І ПЕРІОДИ ВИСОКОГО ЛІКАРСЬКОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Лікарі у своїй практиці часто стикаються з періодами нез'ясованого високого навантаження і труднощів у роботі з хворими. Близько 55 % часу перебування пацієнтів у лікарні може припадати на їхній останній рік життя, а саме — на останні 22 тиж. життя. Смерть — це ретроспективний маркер зростання кількості втручань для усунення заплутаних, поєднаних патологій. Цей процес впливає на зміни в лікарському навантаженні: кількість хворих, що надійшли до лікарні; відсоток поєднаних патологій, внутрішньолікарняних летальних випадків, використання госпітальних ліжок. До того ж у період сезонних циклів також відмічаються підйоми, можливо викликані поки що неідентифікованими патогенами, які призводять щорічно до підвищення смертності, кількості надходжень хворих до стаціонару, захворюваності тощо.

Ключові слова: завершення життя, робоче навантаження, звичні діагнози, загальна смертність, інфекційні спалахи, сезонний, імунітет.

UDC 616-036.88:614.256:314.14

Rodney P Jones

END-OF-LIFE, UNUSUAL SYNDROMIC SYMPTOMS, AND PERIODS OF HIGH PHYSICIAN WORKLOAD

Physicians often encounter periods of unexplained higher workload and patient complexity. End-of-life marks a period of declining immune function, increasing frailty and declining cognitive function. Some 55% of a person's lifetime stay in an acute hospital can occur in the last year of life, and more specifically in the last 22 weeks of life. Death is therefore a retrospective marker of escalating acute intervention for a seeming confusing jumble of conditions. Marginal changes in death appear to drive the marginal changes in physician workload in both volume of admissions, apparent case-mix, in-hospital deaths and occupied beds. In addition to the more widely recognised seasonal cycles, there are outbreaks, possibly caused by a yet unidentified infectious pathogen(s), which lead to 12-month periods of higher deaths, medical admissions and health care worker sickness absenteeism.

Key words: end-of-life; workload; common diagnoses; all-cause mortality; infectious outbreaks; seasonal; immune function.

УДК 616.8-092

О. А. Кащенко, *канд. мед. наук, доц.,*
О. В. Денисенко, *канд. мед. наук, доц.,*
Г. О. Волохова, *канд. мед. наук, доц.,*
С. Л. Ляшенко, *канд. мед. наук, доц.,*
О. А. Шандра, *д-р мед. наук, проф.*

ПОСТТРАВМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ

Одеський національний медичний університет

Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є однією з форм захворювання, що найбільше візуалізується і привертає увагу до розробки надійної стратегії антиепілептогенної терапії. Можливості визначення локалізації ушкодження мозку та наявність тимчасового інтервалу від кількох місяців до років між черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і розвитком перших клінічних судомних проявів дозволяють досліджувати патогенетичні механізми розвитку ПТЕ.

Виявлено, що протягом латентного періоду відзначається розвиток численних змін, викликаних травмою мозку, які включають у себе порушення експресії рецепторів та іонних каналів, нейродегенеративні зміни, нейрогенез, ангіогенез, аксональний спрутинг, нейрозапалення і порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [1; 2].

Втім, незважаючи на значні досягнення в дослідженнях специфічних шляхів, що активуються після ЧМТ, сьогодні слід визнати відсутність загальноприйнятого погляду щодо того, який із зазначених процесів є пусковим, тригерним у патогенезі ПТЕ. Також дискусійним залишається взаємозв'язок між відповідними процесами.

Подальше з'ясування ролі зазначених та інших факторів ризику розвитку ПТЕ сприятиме розробці більш адекватних експериментальних моделей захворювання, необхідних для дослідження нових терапевтичних підходів. **Мета** цього огляду — підсумовування й аналіз даних останніх років, отриманих у цьому напрямі.

1. Епідеміологічні дані і ризик-фактори посттравматичної епілепсії

Якщо частота епілепсії у загальній популяції дорівнює 1–2 %, то після тяжкої ЧМТ досягає 7–39 %, а після проникної ЧМТ — більше 57 %, що становить близько 20 % пацієнтів з набутою формою епілепсії і 5 % від загальної кількості пацієнтів [1–3]. Результати досліджень останніх років підтверджують концептуальні припущення про те, що зі зростанням тяжкості ЧМТ збільшується ризик розвитку ПТЕ. Так, після ЧМТ легкого ступеня частота ПТЕ становить 4,4 випадку на 100 пацієнтів, 7,6 і 13,6 після травм середньої тяжкості та тяжкого ступеня відповідно [3]. Показано також, що істотні фактори ризику розвитку ПТЕ — поєднання ЧМТ із трьома і більше коморбідними станами, у тому числі наявність депресії в анамнезі [2].

Більш високу ймовірність розвитку епілепсії у віддаленому періоді після ЧМТ визначають такі фактори: раннє і стійке підвищення збудливості гіпокампа, що є наслідком загибелі нейронів, аксонального спрутингу і реорганізації нейронних мереж [4]. У 35–62 % пацієнтів із ЧМТ епілепсія проявляється у формі скроневої епілепсії (СЕ), її початок супроводжують гіпокампальний склероз, хронічне нейрозапалення і реактивний гліоз. Найбільший ризик розвитку епілепсії відзначається протягом перших двох років як після легкого, так і тяжкого ступеня ЧМТ і залишається підвищеним протягом 10 років після ЧМТ [4; 5]. Ці дані дещо суперечать раніше отриманим результатам, які виявили відсутність ризику розвитку епілепсії через 5 років після легкого ступеня ЧМТ [6]. Порівняно з даними в загальній популяції ризик розвитку епілепсії був удвічі вищим після ЧМТ легкого ступеня, у 7 разів вищим після тяжкої ЧМТ і вдвічі більшим після переломів черепа [5]. Показано також, що ризик розвитку ПТЕ незначно зростав зі збільшенням віку пацієнтів і був найбільшим у групі після 15 років. У пацієнтів з наявністю епілепсії в родині ризик розвитку ПТЕ був істотно вищим після ЧМТ легкого або тяжкого ступеня [5].

Залежно від особливостей нейронних мереж, ушкоджених унаслідок ЧМТ, розвиток ПТЕ може поєднуватися з розвитком одного або кількох інших посттравматичних захворювань, таких як психічні, у тому числі агресивно-депресивні розлади, посттравматичний стрес, когнітивні порушення, хронічний біль, порушення сну, моторні, сенсорні порушення, ендокринні дисфункції або паркінсонізм [7; 8].

Таким чином, ЧМТ може призводити до широкого спектра порушень функцій внутрішніх органів (ендофенотипів), деякі з яких поєднуються, включаючи епілепсію. Основу кожного з ендофенотипів становлять одна або кілька ушкоджених нейрональних мереж у одного й того ж суб'єкта. Така фенотипова гетерогенність значно ускладнює аналіз клітинних і молекулярних механізмів, які зумовлюють специфіку кожного з виявлених захворювань у даного індивіда та взаємозв'язок з іншими патогенетично пов'язаними коморбідними станами, наприклад ПТЕ. З другого боку, виникає важливе питання — як можна вибрати найбільш ефективний терапевтичний підхід для лікування одного порушення без компроментації іншого у даного індивіда [7].

Нині дискусійним залишається питання щодо того, чи є гострі або ранні судоми після ЧМТ факторами ризику подальшого розвитку ПТЕ [4]. У зв'язку з цим становить суттєвий інтерес гіпотеза «подвійного удару» (double-hit). Було показано, що після ЧМТ у тварин існує тимчасове «вікно», протягом якого ушкоджені ділянки мозку виявляють певну, тимчасову (скороминущу) нейропротекцію, яка визначається як прекондиціонінг (preconditioning), до наступного удару [9]. Так, наприклад, введення пілокарпіну дев'ятнадцятиденним щурятам через 1 і 6 год після ЧМТ викликало менш виражену загибель нейронів в обох дорзальних гіпокампах порівняно з тваринами без ЧМТ. Разом з тим подібна нейропротекція, яка виникає в такий ранній період після ЧМТ, не запобігала подальшій реорганізації нейронних мереж у гіпокампі, підвищеній судомній готовності та розвитку хронічних судом у віддаленому періоді.

У результаті експериментальних і клінічних досліджень було виявлено, що резистентність або, навпаки, підвищена чутливість до повторного удару, розвиток тимчасової нейропротекції багато в чому залежать від віку на час травми, тяжкості та виду травми, часу між ЧМТ і повторним ударом [9]. Було висловлено припущення, що зростання рівня позаклітинного калію, спричиненого ЧМТ, індукує розвиток депресії, яка розповсюджується в ранні години після травми мозку, що, у свою чергу, знижує нейрональну активацію у відповідь на повторний удар. Інший можливий механізм зниження реактивності нейронів до повторного удару, можливо, зумовлений метаболічною дисфункцією, викликаною зниженим артеріальним тиском і метаболізмом глюкози після ЧМТ [9].

2. Патофізіологія посттравматичної епілепсії

Терміном «епілептогенез», запропонованим W. Lothman, E. Bertram [10], позначають «процес трансформаційних перетворень нормального мозку в епілептичний, здатний генерувати спонтанні судоми». Цей процес, як й інші патологічні процеси, містить структурні зміни в нейронних мережах, зумовлені ушкодженням нейронів, що прогресують, і механізмами відновлення ушкоджених тканин, що розвиваються протягом латентного періоду, який змінюється у часі після ЧМТ і кульмінацією якого є розвиток спонтанних, повторних судом.

Концептуальна модель епілептичного синдрому ґрунтується на даних про те, що однією з найважливіших відмінних рис нейрональних мереж епілептичних нейронів є наявність у цьому контурі регуляторного механізму, який не часто зустрічається в біології та підпорядковується принципу позитивного зворотного зв'язку. Як відомо, спирається він на механізм саморегенерації, коли кожний попередній процес є тригером для продукції подальшого, що призводить до лавиноподібного зростання інтенсивності початкового процесу, його необоротності та реалізації за законом «усе або нічого». Останнє лежить в основі фізіології нервового імпульсу та посилення механізмів позитивного зворотного зв'язку в нейрональній мережі й, можливо, є однією з важливих ланок трансформації нормальної електричної активності в епілептиформну, яка сприяє не тільки її ініціюванню, але й посиленню, стабілізації та набуттю стійкого характеру.

Виникає важливе для розуміння епілептогенезу питання про те, що викликає «збій», який призводить до неконтрольованого позитивного зворотного зв'язку в контурі нейронів. Наявні дані дозволяють припустити два можливих варіанти.

Один з них пояснює посилення існуючого раніше позитивного зворотного зв'язку внаслідок недостатності, дефіциту гальмівного контролю [11]. За приклад може бути загибель мохоподібних клітин у хілусі гіпокампа, які в нормі активують гальмівні корзинчасті інтернейрони в зубчастій звивині, що приводить до розгальмування відповідних нейронних мереж у гіпокампі. Унаслідок загибелі гальмівних нейронів і виключення гальмівних контурів відбувається демаскування функціонального позитивного зворотного зв'язку, який здійснюється в нормі глутаматергічною системою. Разом із тим привертає увагу одна суттєва обставина, отримана за допомогою ультраструктурних досліджень, які виявили, що в зубчастій звивині гіпокампа в процесі епілептогенезу після початкового значного зменшення кількості ГАМК-ергічних терміналей відзначається їх значне зростання, що збігається в часі з появою спонтанних судом [12]. Можливо, у цьому випадку ГАМК-ергічна передача виконує інший, невластивий нормі, збудливий ефект.

Інший можливий механізм, який пояснює посилення позитивного зворотного зв'язку, пов'язаний з розвитком нових синаптичних зв'язків між збереженими, деаферентованими нейронами внаслідок ЧМТ [13]. У численних дослідженнях доведено, що спрутинг, який отримав назву «спрутинг мохоподібних волокон», у зубчастій звивині гіпокампа виявлений як у пацієнтів з ПТЕ, так і в умовах різних моделей ПТЕ в експерименті та має сильний корелятивний зв'язок з епілептогенезом. Наприклад, він значно більше виражений після тяжкої ЧМТ, ніж після травми помірного ступеня. Незважаючи на те, що багато деталей щодо ролі спрутингу аксонів різних нейронів у порушенні функції нейронних мереж, що призводять в остаточному підсумку до розвитку повторних спонтанних судом, залишаються нез'ясованими і вимагають подальшого дослідження, очевидно, що внаслідок спрутингу за умов надмірної синаптичної збудливої активації гальмівні механізми виявляються недостатніми і неефективними.

Таким чином, наслідком порушення гальмівного контролю або надмірної збудливої активації є формування агрегатів гіперактивних нейронів, які продукують посилений неконтрольований потік імпульсів. Крім того, неконтрольований позитивний зворотній зв'язок сприяє формуванню патологічного «хибного кола» *(circulus vitiosus),* що підтримує активність нейронів епілептичного вогнища або вогнищ, які є окремим прикладом генераторів патологічно посиленого збудження (ГППЗ) [14]. Формування таких ГППЗ у структурах гіпокампа — патогенетична основа розвитку хронічної епілепсії за різних умов моделювання [14–16].

До найбільш важливих патогенетичних процесів, які відбуваються протягом латентного періоду і беруть участь у розвитку ПТЕ, окрім спрутингу мохоподібних волокон та ушкодження гіпокампа, або неокортексу, зараховують також загибель нейронів, ушкодження ГЕБ, посилення електричної активності мозку, нейрозапалення, нейрогенез, ангіогенез тощо [17]. Раніше описано два типи загибелі нейронів, які зумовлені ЧМТ і передують початку епілептичних нападів, — класичний гіпокампальний склероз і обмежена загибель нейронів хілуса гіпокампа. Пізні судоми, які є фактором ризику для ПТЕ, зумовлені ушкодженням нейронів вільними радикалами, викликаними звільненням Fe^{2+} і токсичним рівнем глутамату [1; 17]. Нові зв'язки, а отже, і нові аномальні нервові мережі зумовлюють гіперзбудливість знову сформованих синаптичних шляхів, особливо в зубчастій звивині гіпокампа. Посилення нейрональної активності призводить до генерації спонтанної епілептиформної активності. Спрутинг мохоподібних аферентів сам по собі не є прямою причиною ПТЕ, але він значно посилює взаємозв'язок між гранулярними клітинами гіпокампа з подальшим різким підвищенням збудливості в гіпокампальному нервовому колі [17].

Патофізіологічні зміни, викликані ЧМТ, розділяють на три окремі часові фази [18]. Перша, рання фаза, налічує від кількох секунд до хвилин після травми і характеризується викидом глутамату, зміною білків іонних каналів і рецепторів, які індукують активацію іонних каналів і кальцієвих струмів. Це, у свою чергу, призводить до ексайтотоксичного ушкодження, порушення компонентів мітохондрій, дефіциту енергії та загибелі найбільш вразливих груп нейроцитів. Кортикальні структури, зокрема архікортекс гіпокампа, відрізняються особливою чутливістю до дії ушкоджувальних чинників, викликаних ЧМТ середнього та тяжкого ступенів. Ці зміни формують початкову альтерацію білків і генів, що зумовлюють посттрансляційну модифікацію білків іонних каналів і рецепторів.

Друга фаза відбувається протягом годин і днів після ЧМТ, і в цей час відзначається загибель нейронів, запалення, мітохондріальна дисфункція й альтерація транскрипційних факторів. Ці зміни можуть призводити до порушення синтезу ростових факторів, які зумовлюють зміни в наступній стадії. Одночасно з розвитком патологічного процесу в мозку індукуються саногенетичні механізми, спрямовані на відновлення порушень (“self-repair mechanisms”), що розвиваються протягом вторинного ушкодження.

Пізня, третя стадія відзначається протягом тижнів, місяців і років після травми, часто містить такі морфологічні зміни як спрутинг мохоподібних волокон, синаптичну пластичність, нейрогенез, ангіогенез і гліоз. Реогранізація синаптичних шляхів може викликати посилення синхронізації нейрональної активності, що сприяє функціональному відновленню, але може також індукувати генерацію спонтанної судомної активності. Судоми, що розвиваються спонтанно протягом цього періоду (пізні судоми), можна вважати ПТЕ, оскільки вони відображають довготривалі зміни нейрональних структур та їх функцій [18].

Найважливішою метою нейропротекторних впливів є запобігання або гальмування вторинного ушкодження мозку і збереження або посилення відновлювальних механізмів. Це складне завдання, бо механізми репарації не є абсолютно корисними і деякі з них, наприклад аксональний спрутинг і синаптична реорганізація, — важлива складова розвитку спонтанної судомної активності. «Подвійною» виявляється також функція оксиду азоту, цитокінів, нейротрофічних ростових факторів та інших молекул залежно від порушення їх синтезу в окремих нейрональних структурах і ендотелії.

Останнім часом інтенсивно досліджується роль ГЕБ у розвитку ПТЕ [більш детально в оглядах 19; 20]. Загальноприйнято, що ЧМТ супроводжує запальна відповідь гліальних клітин і нейронів мозку [21], а також порушення цілісності ГЕБ. Незважаючи на те, що позитивна кореляція між проникністю ГЕБ і повторними судомами переконливо доведена на моделі епілептичного статусу (ЕС), взаємозв’язок між судомами, ПТЕ і порушенням ГЕБ є складним і недостатньо з’ясованим. Дисфункція ГЕБ спричинює екстравазацію клітин крові й білків, запальних молекул і клітин, одночасно запальні сигнали з ушкоджених ділянок мозку сприяють підвищенню проникності ГЕБ і формуванню своєрідного «хибного», або «зачарованого», кола.

Висловлено припущення, що локальні порушення цілісності ГЕБ навколо ділянки ушкодження тканини мозку є тригером, який індукує низку епілептогенних процесів. Виявлено, що фактори сироватки крові, які надходять до паренхіми мозку після порушення проникності ГЕБ, можуть безпосередньо індукувати судомну активність [21]. Крім того, екстравазація білків крові (альбумін, фібриноген, тромбін, плазміноген) може опосередковано активувати епілептогенез. Наприклад, в експериментах *in vitro* та *in vivo* показано, що альбумін індукує утворення збудливих синапсів, викликає гіперсинхронізовані відповіді на електричну стимуляцію. Один з можливих механізмів формування епілептиформної активності, викликаної альбуміном, опосередкований активацією (TGFR-β) астроцитів і подальшою ініціацією сигнального каскаду, опосередкованого за допомогою трансформуючого ростового фактора β (TGF-β) білків (GLT-1) [22].

Виявлені участь TGF-β і порушення його регуляції під час таких захворювань ЦНС, як хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, ішемія мозку і ЧМТ. З іншого боку, з’ясовано, що TGF-β здійснює нейропротекторну дію шляхом активації мікроглії. Парадоксально, але TGF-β сприяє посиленню ексайтотоксичності, доповнюючи двоїсту роль запалення залежно від типу клітин, залучених до процесу порушення експресії рецепторів, синтезу багатьох медіаторів і молекул запалення та інших елементів цього типового патологічного процесу. Участь TGF-β у механізмах епілептизації після ЧМТ ґрунтується на даних про посилення збудливого синаптогенезу в умовах моделі ПТЕ. Оскільки нейронна реорганізація і синаптогенез є важливими патогенетичними механізмами хронічних судом і досить переконливо документованим наслідком ЧМТ, висловлено припущення, що ця дія TGF-β відіграє, можливо, ключову роль у прогресуванні від травми мозку до епілепсії [22].

3. Експериментальні моделі посттравматичної епілепсії

Більшість сучасних уявлень про клітинні та молекулярні механізми епілептогенезу базуються на даних, отриманих в умовах експериментальних моделей на тваринах. Сьогодні для дослідження впливу ЧМТ на розвиток ПТЕ розроблені та використовуються кілька різноманітних моделей ЧМТ в експерименті [23]. Одна з найбільш вивчених моделей ЧМТ у гризунів — рідинно-перкусійна травма (РПТ) мозку (fluid-percussion brain injury — FPI).

Дана модель дозволяє відтворити як локальні, так і дифузні травматичні зміни на відстані від локалізації первинного вогнища (особливо у гіпокампі, таламусі та інших відділах мозку), які зумовлені вторинним ушкодженням мозку. Запропоновано кілька модифікацій цієї моделі, дві з яких є провідними — це бокова та парасагітальна, які відрізняються локалізацією краніотомії та напрямком ушкоджувальної дії енергії стовпчика рідини. Залежно від особливостей модифікації кількість тварин з розвитком спонтанних судом становить від 30–40 до 100 % (табл. 1). Одним з найбільш суттєвих недоліків цієї моделі є те, що з не з'ясованих причин тяжкість ЧМТ, яка необхідна для подальшого розвитку ПТЕ, — занадто тяжка та зумовлює високу летальність (близько 30 %) [24]. Крім того, механізм травматичного ушкодження мозку за умов цієї моделі потребує попередньої краніотомії, що не зовсім відповідає клінічним умовам виникнення ЧМТ у пацієнтів.

«Модель контрольованого кіркового ушкодження» (ККУ) запропонована Lighthall у 1988 р. Як і вищезгадана, ця модель потребує проведення невеликої краніотомії з подальшим контрольованим на комп'ютері пневматичним ушкодженням кори мозку у тварин різних видів (вівці, миші, щури). Вона певною мірою відтворює проникну ЧМТ і залежно від ступеня тяжкості травми викликає розвиток ПТЕ у 5–40 % тварин. Важлива особливість даної моделі — судоми, які часто виникають протягом так званого раннього вікна (1–7-й дні після ЧМТ) [24] і рідко трапляються за умов інших моделей ЧМТ. У разі ККУ мозок зазнає майже місцевих, вогнищевих, менш жорстких змін на відміну від фокальних і дифузних тяжчих травматичних змін за умов моделі РПТ. Частота виникнення спонтанних судом варіює від 13 до 40 % (див. табл. 1) [24].

Під час відтворення «моделі ЧМТ у результаті падіння вантажу» (модель Feeney і Marmarou), травму наносять під загальною анестезією шляхом вільного падіння вантажу на голову тварин [25]. Голова має бути фіксованою з подальшим розрізом скальпа й оголенням поверхні черепа. Регулюючи масу вантажу і висоту його падіння, модулюють ступінь тяжкості ЧМТ. За умов даної моделі виявляють різні дифузні ушкодження — від легких, що моделюють струс мозку, до вогнищевих забоїв у місці падіння вантажу на череп з більш вираженими дифузними ушкодженнями різних частин мозку на відстані. У разі цієї моделі ПТЕ спостерігається рідко, натомість виявляється стійке підвищення збудливості мозку (див. табл. 1) [24]. За нашими даними [16], в умовах моделі ЧМТ у результаті падіння вантажу спостерігається підвищення збудливості мозку та прискорення формування хімічного й електростимуляційного кіндлінгу (рис. 1).

Таблиця 1

Посттравматичні епілептичні синдроми в умовах різних експериментальних моделей порівняно з розвитком посттравматичної епілепсії у пацієнтів

Показник ПТЕ	Моделі ЧМТ				ПТЕ у пацієнтів
	Падіння вантажу	Рідинно-перкусійна травма	ККУ	Балістична модель	
Латентний період	—	Від 1–2 тиж. до 11 міс.	Від 24 год до 2–4 тиж.	24 год	У 86 % протягом 2 років після ЧМТ
Спонтанні повторні судоми, %	Стійке підвищення збудливості	Від 30–40 до 100 %	Від 13 % до 20–40 %	≈ 70 %	≈ 53 %
Частота судом	—	Від 0,3 судом на день до 7 за год	—	—	—
Тривалість судом	—	Від 10 до 100 с	—	—	—
Поведінкові прояви	—	Парціальні з генералізацією	Парціальні	—	Парціальні та вторинно генералізовані

Примітка. Модифіковано та доповнено з [24].

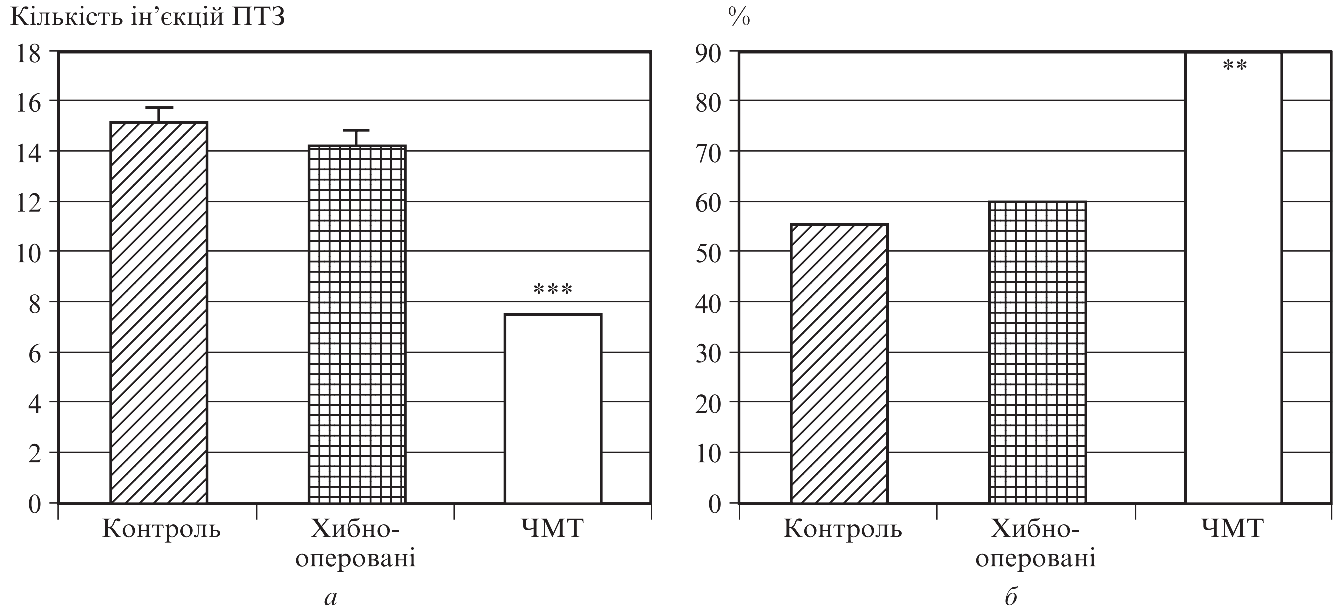


Рис. 1. Вплив черепно-мозкової травми на розвиток пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу у щурів: *а* — вплив на кількість ін'єкцій ПТЗ (30 мг/кг), необхідних для розвитку генералізованих тоніко-клонічних судом; *б* — кількість тварин з генералізованими судомами, %; ** — $p \leq 0,01$ порівняно з контролем та хибнооперованими групами; *** — $p < 0,001$

Ці дані в цілому відповідають результатам [26].

Модель «ударного прискорення» (impact-acceleration model) була описана Marmarou у 1991 р. з метою подолання ризику виникнення переломів черепа, що рідко з'являються за умов ЧМТ у людини. Травму наносять шляхом падіння з висоти на «шолом» вантажу з тупою поверхнею, що забезпечує прискорення голови за умов мінімального локального впливу у точці прикладання травмуючої сили. Особливістю цієї моделі є виникнення більш розповсюдженого та дифузного ушкодження мозку і менш вираженого локального ураження кори, що прилягає до травмованої ділянки черепа. Порівняння особливостей цієї моделі з рідинно-перкусійною моделлю показує суттєво менш виражений вогнищевий характер ушкодження, що корелювало з легкими когнітивними та поведінковими порушеннями і відсутністю ПТЕ. Остання з'являється за умов дуже тяжкої інтенсивності ЧМТ з високою летальністю.

Недавно розроблена нова модель проникної, балістично подібної ЧМТ (blast injury) у щурів, яка запропонована для більш релевантного відтворення ЧМТ за умов війни та бойових ушкоджень [27]. Під час формування цієї моделі травма наноситься в зону лобної ділянки кори з використанням комп'ютерного гідравлічного генератора тиску для швидкого нагнітання еластичної водяної кулі на зонді, що приводить до утворення кортикальної порожнини у мозку. Тяжкість ушкодження контролюється ступенем наповнення балону. За умов цієї моделі у 70 % експериментальних тварин судоми розвиваються протягом 72 год після нанесення ушкодження. Частота і тривалість викликаних епілептиформних проявів корелюють згідно з тяжкістю нанесеної травми. Проте залишається не з'ясованим, чи розвиваються у досліджуваних щурів довготривалі спонтанні судоми за умов цієї моделі.

Таким чином, сьогодні розроблено кілька моделей ПТЕ, підхід яких у тому, що ЧМТ — ініціюючий тригерний чинник. Необхідні подальші дослідження у з'ясуванні та поясненні як незначних, так і суттєвих фенотипових відмінностей за умов ПТЕ, їх відповідності та обґрунтованості патогенезу ПТЕ в умовах клініки. У табл. 1 наведені деякі підсумкові характеристики посттравматичних епілептичних синдромів за умов деяких моделей та їх порівняння з ПТЕ у пацієнтів.

4. Прогресування епілептогенезу після черепно-мозкової травми в експерименті та клініці

Експериментальні дослідження. За визначенням A. Pitkänen et al. [28], термін «епілептогенез» означає появу і розвиток здатності мозку до генерації спонтанної судомної активності в результаті розвитку «епілептичних умов і подальшого прогресування епілепсії після її формування». Було виявлено, що спонтанні судомні напади розвиваються після експериментальної ЧМТ, викликаної за умов РПТ або ККУ. В умовах цих моделей залежно від тяжкості травми, виду, віку, статі досліджуваних і особливостей моделювання кількість тварин зі спонтанними судомами варіювала від 3–6 до 50 % протягом терміну від кількох тижнів до 7–12 міс. після травми.

На моделі РПТ отримані докази того, що епілептогенез може відбуватися паралельно з розвитком і подальшим спонтанним відновленням багатьох посттравматичних порушень. Наприклад, порушення соматомоторних і соматосенсорних функцій залежно від тяжкості ЧМТ спостерігалося протягом 2–3 тиж. після травми. Разом із тим дослідження порушень пам'яті за допомогою тесту лабіринту Моріса показало неповне відновлення змін навіть через 8 тиж. після травми. S. R. Shultz et al. [29] досліджували тривалість порушення емоційно-поведінкових порушень у щурів після травми мозку в умовах рідинно-перкусійної моделі та виявили, що протягом місяця після ЧМТ наявна тривожність у тесті «відкритого поля» і піднесеному лабіринті. Повторні дослідження у цих тварин через 3–6 міс. не виявили ознаки поведінкових порушень, що дозволило авторам припустити спонтанне відновлення відповідних нейронних мереж. Разом із тим у тварин цієї групи стан підвищеної тривожності, відзначений через 1 міс. після ЧМТ, не супроводжувався зростанням індексу депресивності в тесті примусового плавання і переваги споживання розчину сахарози. Крім того, поведінковий тест, електроенцефалографія (ЕЕГ) і відеомоніторинг цієї групи тварин протягом 6 міс. після ЧМТ виявив, що наявність поведінкових порушень і пам'яті, які відзначаються через 1, 3 і 6 міс., не дозволяють передбачити ймовірність процесів епілептогенезу через 6 міс. Не було виявлено відмінностей у порушенні просторової пам'яті й навчання та проявів тривожності у тварин з наявністю або відсутністю ПТЕ. Схожі результати щодо відсутності відмінностей поведінкових порушень у групі тварин з травмою мозку і без, викликаною РПТ з наявністю ПТЕ в групі, були отримані у дослідженнях [29]. Загалом викладені дані дозволяють припустити, що різні посттравматичні коморбідності та патогенетичні порушення, що їх зумовлюють, можуть прогресувати незалежно одне від одного [7].

Результати клінічних спостережень виявили у пацієнтів із ЧМТ процеси відновлення порушення функціональних параметрів, які можуть розвиватися паралельно з епілептогенним процесом. Так, наприклад, D. Katz et al. [30], досліджуючи функціональні порушення руки у 44 пацієнтів із ЧМТ середнього і тяжкого ступенів, виявили, що у 72 % повне відновлення відзначалося протягом 2 міс. і у 86 % — протягом 6 міс. після травми. B. Christensen et al. [31] показали, що відновлення більшості когнітивних порушень у 75 % пацієнтів розвивається протягом 5 міс. після травми.

Підсумовуючи отримані дані, A. Pitkänen et al. [7] роблять висновок, що розвиток епілептогенезу здійснюється паралельно з процесами відновлення, саногенезу багатьох супровідних функціональних порушень. Разом із тим розвиток епілептогенного процесу відбувається протягом більш тривалого періоду порівняно з часом, необхідним для розвитку репаративних процесів, наприклад, відновлення моторних або соматосенсорних порушень, депресивного або панічного синдромів.

5. Терапія і профілактика розвитку посттравматичної епілепсії

Аналіз даних літератури, присвячених терапії та профілактиці розвитку ПТЕ, дозволяє виділити три послідовних підходи. Перший включає застосування протиепілептичних препаратів (ПЕП), а у разі їх неефективності проводять нейрохірургічну резекцію. Нарешті, останній підхід — електростимуляційна терапія (електростимуляція блукаючого нерва і глибоких структур мозку). Крім того, останніми роками відзначається альтернативний підхід, оснований на гіпотермічній терапії.

Найбільше досліджень донедавна було присвячено використанню для профілактики ПТЕ фенітоїну і трьох стандартних протиепілептичних препаратів — фенобарбіталу, вальпроату, карбамазепіну, а також магнезії [детально в огляді 32]. Дослідники дійшли висновку, що жодний із препаратів не надає тривалого профілактичного ефекту у разі розвитку пізніх судом. Разом із тим N. Temkin [32] зазначає, що фенітоїн і карбамазепін виявилися ефективними для запобігання раннім судомам і не впливали на пізні. В іншому дослідженні не виявлено ефекту застосування стандартних ПЕП, для їх введення запропоновано дуже обмежене тимчасове «вікно» — усього година після ЧМТ, що може потенційно викликати захисний ефект і не призвести до розвитку ПТЕ [33].

Пропозиція тимчасового «вікна» для прийому ПЕП — цікавий аспект, який необхідно досліджувати. Проте «вікно» створює потенційні труднощі у визначенні пацієнтів, які отримають користь від ПЕП при спробі зберегти своє життя. Крім того, на ринку з'явилося багато нових препаратів, але вони ще не досить вивчені в напрямку профілактичної ефективності ПТЕ, зокрема габапентин, руфінамід, ламотриджин, лакозамід тощо.

Щодо нейрохірургічної резекції як другого підходу у лікуванні ПТЕ, то її найчастіше застосовують у пацієнтів з обмеженими фокальними проявами, наприклад за умов розвитку СЕ. Проте у разі ПТЕ з багаточисельними кортикальними вогнищами резекція не є ефективною.

У цих випадках більш доцільно використовувати електростимуляційну терапію, зокрема стимуляцію глибоких структур мозку і блукаючого нерва [34]. Такий підхід виявляється ефективним також і для пацієнтів з медикаментозно-рефрактерною епілепсією.

Під час стимуляції блукаючого нерва електрод імплантується на лівий блукаючий нерв, що з часом зменшує кількість і потенційну тяжкість судом. У довготривалому дослідженні, під час якого визначали ефективність стимуляції блукаючого нерва, R. Kuba et al. після 5-річного спостереження визначили, що за цих умов у пацієнтів зменшилася частота нападів на 55,9 % на місяць [34]. Таким чином, останній підхід є досить перспективним у лікуванні ПТЕ для окремих груп пацієнтів, але, як зазначають дослідники, тільки у комплексній терапії з ПЕП. Щодо стимуляції глибоких структур мозку, то результати досліджень неоднозначні [35]. Так, стимуляція глибоких структур мозку виявилася успішною для пацієнтів з паркінсонізмом, що порушило питання про таку ж придатність для пацієнтів з ПТЕ. Проте стимуляція глибоких структур мозку, яка проводилася після кількох нейрохірургічних резекцій та (або) стимуляції блукаючого нерва, була менш ефективною.

Крім зазначених підходів, визначають як перспективний метод — гіпотермію, суть якого у невеликому зниженні температури мозку у перші 4 год після травми. За цих умов було виявлене зменшення проявів спрутингу мохоподібних клітин у зубчастій звивині, а також загальне зниження схильності до судомних нападів. Проте гіпотермія не зменшує втрату клітин у зубчастій звивині і тяжкість судом [36]. Тому, за даними дослідників, застосування даного методу доцільне лише у поєднанні з фармакотерапією.

Таким чином, сьогодні проводиться багато клінічних випробувань, спрямованих на запобігання розвитку ПТЕ, які, на жаль, не є успішними [32], хоча багато з них були обіцяючими. Для кращого моніторингу згаданих вище патогенетичних змін у пацієнтів доцільно більш широко використовувати такі діагностичні методики, як ЕЕГ та магнітно-резонансна томографія, що дозволяють у динаміці спостерігати за змінами у ЦНС, а також збільшити тривалість спостережень у хворих, що може стати вирішальним у появі нових методів лікування та профілактичних заходів. Крім того, багато експериментів проводилися винятково на тваринах, тому для визначення рівня ефективності в клініці потрібні подальші дослідження та клінічні випробування. Необхідні також подальші дослідження для відкриття нових патогенетичних факторів, молекулярних мішеней, залучених у посттравматичний епілептогенез. Залишаються актуальний пошук і створення нових, більш релевантних експериментальних моделей ПТЕ, які б не тільки відтворювали патогенетичні шляхи, що активуються в результаті ЧМТ і беруть участь у розвитку набутої ПТЕ, а і дозволяли з'ясувати зв'язок між саногенетичними процесами протягом епілептизації.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія, гематоенцефалічний бар'єр, епілептогенез, моделі посттравматичної епілепсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Post-traumatic epilepsy: an overview / A. Agrawal et al. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. Vol. 5 (108). P. 433–439.

2. Frey L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2003. Vol. 10 (44). P. 11–17.

3. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury / P. L. Ferguson et al. *Epilepsia.* 2010. Vol. 5 (51). P. 891–898.

4. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. Arch / J. Englander et al. *Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 3 (84). P. 365–373.

5. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study / J. Christensen et al. *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9669). P. 1105–1110.

6. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries / J. Annegers et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 1 (338). P. 20–24.

7. Posttraumatic epilepsy — disease or comorbidity? / A. Pitkänen et al. *Epilepsy Behav.* 2014. Vol. 38. P. 19–24.

8. Traumatic Brain Injury: textbook / N. Huusko et al. ; by ed. J. Silver, T. McAllister, S. Yudofsky. 2nd edition. US: American Psychiatric Association Publishing inc., 2016. 686 p.

9. Acute neuroprotection to pilocarpine-induced seizures is not sustained after traumatic brain injury in the developing rat / G. Gurkoff et al. *Neuroscience.* 2009. Vol. 2 (164). P. 862–876.

10. Lothman W., Bertram E. Functional anatomy of hippocampal seizures.

Prog. Neurobiol. 1991. Vol. 1 (37). P. 1–82.

11. Dudek F., Staley K. The Time Course and Circuit Mechanisms of Acquired Epileptogenesis / ed. J. Noebels, M. Avoli, M. Rogawski. 4th edition. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 524 p.

12. Initial Loss but Later Excess of GABAergic Synapses with Dentate Granule Cells in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy / K. Thind et al. *J. Comp. Neurol.* 2010. Vol. 5 (518). P. 647–667.

13. Buckmaster P. Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus; in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies / ed. J. Noebels, M. Avoli, M. Rogawski et al. 4th edition. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 536 p.

14. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Москва: Медицина, 1980. 358 с.

15. Shandra A. A., Godlevsky L. S. Pentylenetetrazol-Induced Kindling as a Model of Absence and Convulsive forms of Epilepsy. *Adv. Behav. Biol.* 2005. № 55. P. 49–59.

16. Волохова Г. О. Роль травматического повреждения головного мозга в патогенезе эпилептического синдрома : автореферат дисс. на соискание науч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.16. Одесса, 1995. 26 с.

17. McDonnell E., Kolakowsky-Hayner S. A. Post Traumatic Epilepsy: a Review of Triggers and Potential Treatments after Brain Injury. *Int. J. Neurorehabilitation.* 2014. Vol. 2 (115). P. 2–4.

18. Hunt R., Boychuk J., Smith B. Neural circuit mechanisms of post-traumatic epilepsy. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. Vol. 7 (89). P. 1–14.

19. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis / S. Kim et al. *Epilepsia*. 2012. Vol. 53 (6). P. 37–44.

20. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury / D. Shlosberg et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6 (7). P. 393–403.

21. Robel S. Astroglial Scarring and Seizures: A Cell Biological Perspective on Epilepsy. *Neuroscientist*. 2016. P. 1–17.

22. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury / K. Webster et al. *J. Neuroinflammation.* 2017. Vol. 1 (14). P. 1–10.

23. Animal models of post-traumatic epilepsy / T. Ostergard et al. *J. Neurosci Methods.* 2016. Vol. 272. P. 50–55.

24. Kharatishvili I., Pitkänen A. Post-traumatic epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2010. Vol. 2 (23). P. 183–188.

25. Weight Drop Injury Model; in Animal Models of Acute Neurological Injuries / C. Marmarou et al.; ed. C. Zao, X. Xiao-Ming, J. Zhang. *Humana Press.* 2009. P. 393–407.

26. Traumatic brain injury accelerates kindling epileptogenesis in rats / M. Eslami et al. *Neurol. Res.* 2016. Vol. 3 (38). P. 269–274.

27. Lu X., Hartings J., Si Y. Electrocortical pathology in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *J. Neurotrauma.* 2011. Vol. 1 (28). P. 71–83.

28. Epileptogenesis / A. Pitkänen et al. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol. 5 (10). P. 1–16.

29. Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome? / S. Shultz et al. *Epilepsia.* 2013. Vol. 7 (54). P. 1240–1250.

30. Katz D., Alexander M., Klein R. Recovery of arm function in patients with paresis after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998. Vol. 5 (79). P. 488–493.

31. Recovery of cognitive function after traumatic brain injury: a multilevel modeling analysis of Canadian outcomes / B. Christensen et al. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008. Vol. 89 (12). P. 3–15.

32. Temkin N. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia.* 2009. Vol. 50 (2). P. 10–13.

33. Benardo L. Prevention of epilepsy after head trauma: do we need new drugs or a new approach? *Epilepsia.* 2003. Vol. 44 (10). P. 27–33.

34. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years / R. Kuba et al. *Seizure.* 2009. Vol. 18 (4). P. 269–274.

35. Deep brain stimulation for refractory epilepsy / T. Tykocki et al. *Arch. Med. Sci.* 2012. Vol. 8 (5). P. 805–816.

36. Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy / C. Atkins et al. *Eur. J. Neurosci.* 2010. № 32 (11). P. 1912–1920.

Надійшла до редакції 01.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. П. Б. Антоненко, дата рецензії 09.02.2018

УДК 616.8-092

О. А. Кащенко, О. В. Денисенко, Г. О. Волохова, С. Л. Ляшенко, О. А. Шандра

ПОСТТРАВМАТИЧНА ЕПІЛЕПСІЯ

Метою огляду літератури став аналіз сучасних наукових даних про патогенетичні механізми розвитку посттравматичної епілепсії (ПТЕ). Незважаючи на істотні успіхи в експериментальних і клінічних дослідженнях у цьому напрямі, сьогодні не існує загальноприйнятої точки зору, який з нейропатофізіологічних процесів є пусковим у патогенезі ПТЕ, і, відповідно, не існує надійної стратегії антиепілептогенної терапії. У статті також проведено огляд існуючих підходів у терапії та профілактиці розвитку ПТЕ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія, гематоенцефалічний бар'єр, епілептогенез, моделі посттравматичної епілепсії.

UDC 616.8-092

O. A. Kashchenko, O. V. Denisenko, G. O. Volokhova, S. L. Lyashenko, O. A. Shandra

POST-TRAUMATIC EPILEPSY

The purpose of the review was the analysis of modern scientific data on the pathogenetic mechanisms of development of post-traumatic epilepsy (PTE). Despite significant advances in experimental and clinical studies in this direction, there is currently no generally accepted point of view which of the neuropathophysiological processes is triggered in the pathogenesis of PTE and accordingly there is no reliable strategy for antiepileptic therapy. The article also reviews existing approaches in the treatment and prevention of PTE.

Key words: craniocerebral trauma, post-traumatic epilepsy, haemato-encephalic barrier, epileptogenesis, post-traumatic epilepsy models.

УДК 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44

В. П. Марценюк[1], *д-р техн. наук, проф.,*
Л. С. Бабинец[2], *д-р мед. наук, проф.,*
Ю. В. Дроняк[2]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ DATA MINING С ЦЕЛЬЮ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И АСКАРИДОЗА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

[1] Университет в Бельско-Бялой, Польша,

[2] Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

Введение

Распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и их место в общей структуре болезней органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительна. Сегодня распространенность хронического панкреатита (ХП) среди населения Украины, по некоторым данным, составляет 25–30 человек на 100 тыс. населения. За последние 30–40 лет количество больных ХП увеличились вдвое, первичная инвалидизация достигла 15 % [3; 7].

В большинстве случаев ХП не является изолированным, растет количество лиц с сочетанной патологией, а поражения органов пищеварения отягощают и усложняют течение других заболеваний. Исследования ряда авторов свидетельствуют о том, что в 70–90 % случаев заболевания ЖКТ сочетаются между собой или сопровождаются заболеваниями других органов и систем [1; 6]. В последние годы все большее внимание исследователи уделяют изучению сочетания гастроэнтерологических заболеваний с глистной инвазией. Это, в свою очередь, нуждается в углублении знаний о патогенетических звеньях при сочетанной патологии и в разработках эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Коморбидность ХП и аскаридоза является достаточно актуальной в наше время: ХП — частый спутник лиц с гельминтозами, особенно с аскаридозом и наоборот.

Клиническая симптоматика ХП чрезвычайно богата и полиморфна в своих проявлениях, однако она является малоспецифической [2; 3; 5; 6]. Классически можно выделить основные критерии клинического течения ХП посиндромно. Клинически ХП характеризуется двумя ведущими синдромами: рецидивирующей и/или постоянной абдоминальной болью и/или экзокринной недостаточностью ПЖ [4; 6]. У некоторых пациентов боли не связаны с приемом пищи, а у 15 % — вообще отсутствуют [7]. При длительном течении ХП, когда отмечается прогрессирование диффузного фиброза в ткани ПЖ, возникает и постепенно углубляется трофологическая недостаточность, которая характеризуется синдромами дефицита энергии, белка, витаминов, микроэлементов и электролитов [1–3]. На фоне прогрессирующей функциональной недостаточности ПЖ и углубления трофологической недостаточности исчерпываются запасы нутриентов в тканях, что сначала ведет к биохимическим и функциональным изменениям, а в дальнейшем проявляется многочисленными и сложными клиническими симптомами [1; 6; 7]. Сопутствующий аскаридоз углубляет эти явления, хотя часто остается недиагностированным.

Аскаридоз характеризуются признаками хронической интоксикации и аллергизации человеческого организма, нарушением функционирования иммунной системы, органов дыхания и ЖКТ, миалгией, лимфаденопатией, железодефицитной анемией. Как результат, снижение показателей здоровья, а следовательно, и качества жизни пациентов. Симптомы наличия аскаридов маскируются под такими характерными для многих заболеваний проявлениими, как хроническая усталость; изменение аппетита (чаще его ухудшение); нервозность; нарушение моторики ЖКТ (тошнота, иногда рвота, запоры, понос, метеоризм); слюнотечение; анемия и другие изменения крови — повышение СОЭ, эозинофилия; боль в разных группах мышц, суставах; головная боль; «беспричинное» периодическое повышение температуры тела до субфебрильныхм цифр (37–38 °С); бессонница и прочие нарушения сна; гиповитаминоз; различные кожные и аллергические проявления; частые заболевания дыхательной системы (иногда вплоть до бронхиальной астмы); скрежет зубами во время сна (бруксизм) [2; 8]. Таким образом, симптоматика коморбидных ХП и аскаридоза часто наслаивается одна на другую, взаимно отягощая общие проявления и добавляя характерные для каждого из этих заболеваний.

Нарушения иммунной системы характерны для обеих исследуемых нозологий. Большинство исследователей свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита при ХП [1; 4]. Губергриц Н. Б. (2007) доказано наличие при ХП дисбаланса между Т- и В-звеньями иммунитета, который заключается в повышении количества В-лимфоцитов в сочетании с увеличением уровней IgA, IgM, IgG в сыворотке крови при уменьшении Т-лимфоцитов, выявлена сенсибилизации к микробным аллергенам при ХП [3].

Иммунная система пациентов с ХП в фазе обострения характеризуется достоверным уменьшением относительного содержания в крови Т-лимфоцитов, их супрессорной субпопуляции, В-лимфоцитов, дисбалансом между функциональной активностью Т- и В-звеньев иммунитета, нарастанием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [4; 7]. Эти изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с нарушением баланса цитокинов. Ряд экспертов установили при ХП наличие следующих показателей метаболической иммуносупрессии: повышение уровня IL-1, IL-6 и TNF-α, снижение уровней CD4 при повышении цитотоксического CD8, увеличение активности апоптоза [8]. Таким образом, иммуновоспалительные реакции, сопровождающиеся дисбалансом иммунной системы на фоне снижения способности лимфоцитов к пролиферации в ответ на неспецифический этиологический фактор, в целом обеспечивают и поддерживают хронизации ХП [4].

Установлено, что CD16 (NK — натуральные киллеры) имеют литическое действие в отношении клеток опухолей, принимают участие в противовирусном и противопаразитарном иммунитетах. Реакции с участием NK приводят к спонтанной клеточно-опосредованной цитотоксичности, для которой не нужны антитела, комплемент и др. Снижение NK свидетельствует о негативном прогнозе в течении хронических заболеваний [3].

Как уже указывалось выше, при ХП характерно увеличение уровня ЦИК, что является компонентом нормального иммунного ответа [4]. Это характерно и для аскаридоза. Однако при определенных условиях ЦИК могут фиксироваться в сосудах и вызывать воспалительную реакцию. При хронических процессах они долго циркулируют в крови, поддерживая условия для поражения тканей-мишеней [3]. В малых концентрациях ЦИК способны вызвать пролиферацию В-лимфоцитов, а в больших — подавлять ее. Имеются сообщения, что под влиянием больших концентраций ЦИК происходит повышение активности Т-супрессоров, особенно тех, в состав которых входят IgG, а также подавление активности NK [7]. Аллергизация, характерная как для ХП, так и для аскаридоза, часто сопровождается дисбалансом гуморальных факторов, особенно повышением IgE.

Все приведенные факты относительно иммунодефицита при ХП и аскаридозе, по нашему мнению, могут способствовать поддержанию воспалительного хронического процесса в ПЖ и других вовлеченных органах, требуют дальнейшего изучения и анализа. Являясь общими при ХП и аскаридозе, они могут помочь при оценке состояния больного с коморбидностью, особенно в принятии клинического решения о дальнейшей тактике врача.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 пациентов с ХП в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст — (50,54±13,93) года, из них женщин 56 (62,2 %), мужчин —34 (37,7 %). Больные были распределены на две группы: I — 60 пациентов с ХП в сочетании с аскаридозом, II — 30 больных ХП. Всем пациентам с ХП были проведены общеклинические и иммунологические исследования.

Применение алгоритма индукции дерева решений

Математически задача индукции дерева решений формулируется таким образом. Имеем множество *D,* которое содержит *N* наборов учебных данных. При этом каждый *i*-й набор (A_1^i, A_2^i, …, A_p^i, C^i) состоит из входных данных — атрибутов A_1, …, *p* и выходных данных — атрибута класса *C*. Атрибуты A_1, …, A_p могут принимать как численные, так и категориальные значения. Атрибут класса *C* принимает одно из *K* дискретных значений: $C \in \{1,\ldots,K\}$.

Целью является прогнозирование деревом решений значения атрибута класса С на основании значений атрибутов A_1, …, *p*. При этом следует максимизировать точность прогнозирования атрибута класса, а именно $P\{C = c\}$ на терминальных узлах для любого $c \in \{1,\ldots,K\}$. Алгоритмы индукции деревьев решений автоматически разбивают на узлах значения численных атрибутов A_i на два интервала: $A_i \le x_i$ и $A_i > x_i$, а категориальных атрибутов A_j — на два подмножества: $A_j \in S_j$, $A_j \notin S_j$. Разбиение численных атрибутов основывается, как правило, на энтропии или индексе Джини [9–11]. Процесс разбиения рекурсивно повторяется до тех пор, пока не будет наблюдаться улучшение точности прогнозирования. Последний шаг включает исключение узлов для избежания оверфитинга модели. В результате мы должны получить множество правил, которые идут от корня к каждому терминальному узлу, содержат неравенства для численных атрибутов и условия включения для категориальных атрибутов.

Цель исследования — применение метода индукции дерева решений для программной реализации в системе принятия решений относительно коморбидности ХП и аскаридоза.

Метод индукции дерева решений. За основу взято такую рекурсивную процедуру работы [9].

Генерация дерева решений

Входные данные:

D — множество учебных наборов данных (A_1^i, A_2^i, …, A_p^i, C^i).

Выходные данные: дерево решений.

Метод:

1. Создать узел *N*.
2. Если все наборы в *D* принадлежат к общему классу *C*, тогда вернуть узел *N* как листок с названием класса С.
3. Если список атрибутов (а значит, и *D*) является пустым, тогда вернуть узел *N* как листок с названием самого распространенного класса в *D*.
4. Применить *Алгоритм отбора атрибута* из списка атрибутов и для множества *D* с целью отыскания «наилучшего» атрибута деления.
5. Удалить атрибут деления из списка атрибутов.
6. Для каждого условия деления *j* для атрибута деления рассмотрим D_j — множество наборов из *D*, которые удовлетворяют условию деления *j*.
7. Если D_j — пустое, тогда присоединить к узлу *N* лист под заглавием самого распространенного класса в D_j, иначе — присоединить к *N* узел, который возвращается рекурсивним вызовом метода *Генерация дерева решений* с входными данными D_j и список атрибутов.
8. Конец цикла шага 6.
9. Вернуть узел N.

В основу *Алгоритма отбора атрибута* на *j*-м шаге рекурсии положен такой информационный показатель:

$$Gain(A_i) = Info(D_j) - Info_{A_i}(D_j). \qquad (1)$$

Здесь

$$Info(D_j) = -\sum_{k=1}^{K} p_k^j \, log_2(p_k^j) \qquad (2)$$

— информация, необходимая для классификации набора (A_1, A_2, …, A_p) в D_j,

$$Info_{A_i}(D_j) = \sum_{l=1}^{K_i} \frac{\#(D_j^l)}{\#(D_j)} Info(D_l) \qquad (3)$$

— информация, необходимая для классификации (A_1, A_2, …, A_p) в D_j после деления D_j на подмножества D_j^l соответственно к значениям атрибута A_i.

В формуле (2) вероятность того, что любой набор из D_j принадлежит множеству $C_{k,\,D_j}$, оценивается как

$$p_k^j = \frac{\#(C_{k,D_j})}{\#(D_j)},$$

где $C_{k,\,D_j}$ — множество наборов из D_j, для которых атрибут класса $C = k$. Здесь # (•) — количество элементов в множестве.

В формуле (3) $\frac{\#\left(D_j^l\right)}{\#\left(D_j\right)}$ — оценка вероятности того, что любой набор из D_j принадлежит множеству D_j^l, где D_j^l — множество наборов из D_j, для которых атрибут $A_i = a_i^l$. Здесь атрибут $A_i \in \{a_i^1, a_i^2, \ldots, a_i^{K_i}\}$.

Таким образом, $Gain\,(A_i)$ оценивает уменьшение информации, необходимой для классификации любого набора данных в D_j, за счет известного значения атрибута A_i. Итак, из наличных атрибутов на каждом узле дерева решений для условия деления следует выбирать атрибут A_{i*} с наибольшим значением $Gain\,(A_{i*})$. В результате такого выбора для завершения процесса классификации набора данных в D_j будет требоваться меньше информации. При применении вышеописанного алгоритма для построения дерева решений использованы наборы атрибутов (табл. 1–3). При построении дерева с учетом данных как клинической симптоматики, так и иммунологических параметров использована комбинация атрибутов табл. 1, 2 и 3.

В работе использована реализация алгоритма на языке R с помощью пакета C5.0. Построенные деревья решений представлены на рис. 1–5.

Анализ полученных результатов

Анализируя дерево решений, построенное на основании данных клинической симптоматики (см. рис. 1), установлено, что по информативности на первом месте находится наличие боли в животе. При ее отсутствии алгоритм предлагает вопрос о поносе. При его наличии имеем с вероятностью P=1 ХП (5 случаев). При отсутствии поноса система предлагает вопрос о горечи во рту. При ее наличии имеем с вероятностью P=1 ХП (2 случая). При отсутствии уточняем пол. Для женщин с вероятностью P=1 (4 случая) имеем коморбидность ХП с аскаридозом. Для мужчин уточняем возраст. Для мужчин моложе 45 лет с вероятностью P=1 (4 случая) имеем коморбидность ХП с аскаридозом, старше 45 лет — с вероятностью P=0,75 (3 случая) отсутствие аскаридоза, с вероятностью P=0,25 (1 случай) — наличие.

При наличии абдоминальной боли встает вопрос об общей слабости. При ее наличии — вопрос о тошноте. При наличии тошноты с вероятностью P=0,96 (27 случаев из 28) присутствует аскаридоз. При отсутствии тошноты уточняем аппетит. Если аппетит хороший, то с вероятностью P=0,895 (17 из 19) имеем аскаридоз. Если аппетит плохой, то уточняем возраст. Если па-

Таблица 1

Атрибуты для индукции дерева решений на основании клинической симптоматики

Обозначение атрибута	Описание атрибута	Тип значений атрибута
A1	Пол	Фактор
A2	Возраст	Целочисленный
A3	Боль в животе	Фактор
A4	Тошнота	Фактор
A5	Рвота	Фактор
A6	Изжога	Фактор
A7	Горечь во рту	Фактор
A8	Отрыжка	Фактор
A9	Вздутие	Фактор
A10	Запор	Фактор
A11	Понос	Фактор
A12	Чередование запора и поноса	Фактор
A13	Плохой аппетит	Фактор
A14	Тяжесть в правом подреберье	Фактор
A15	Чувство переполнения	Фактор
A16	Общая слабость	Фактор
A17	Длительность заболевания	Целочисленный

Таблица 2

Атрибуты для индукции дерева решений на основании показателей клеточного иммунитета

Обозначение атрибута	Описание атрибута	Тип значений атрибута
A32	CD3	Действительное число
A33	CD22	Действительное число
A34	CD16	Действительное число
A35	CD4	Действительное число
A36	CD8	Действительное число

Таблица 3

Атрибуты для индукции дерева решений на основании показателей гуморального иммунитета

Обозначение атрибута	Описание атрибута	Тип значений атрибута
A37	IgG	Действительное число
A38	IgA	Действительное число
A39	IgM	Действительное число
A40	IgE	Действительное число

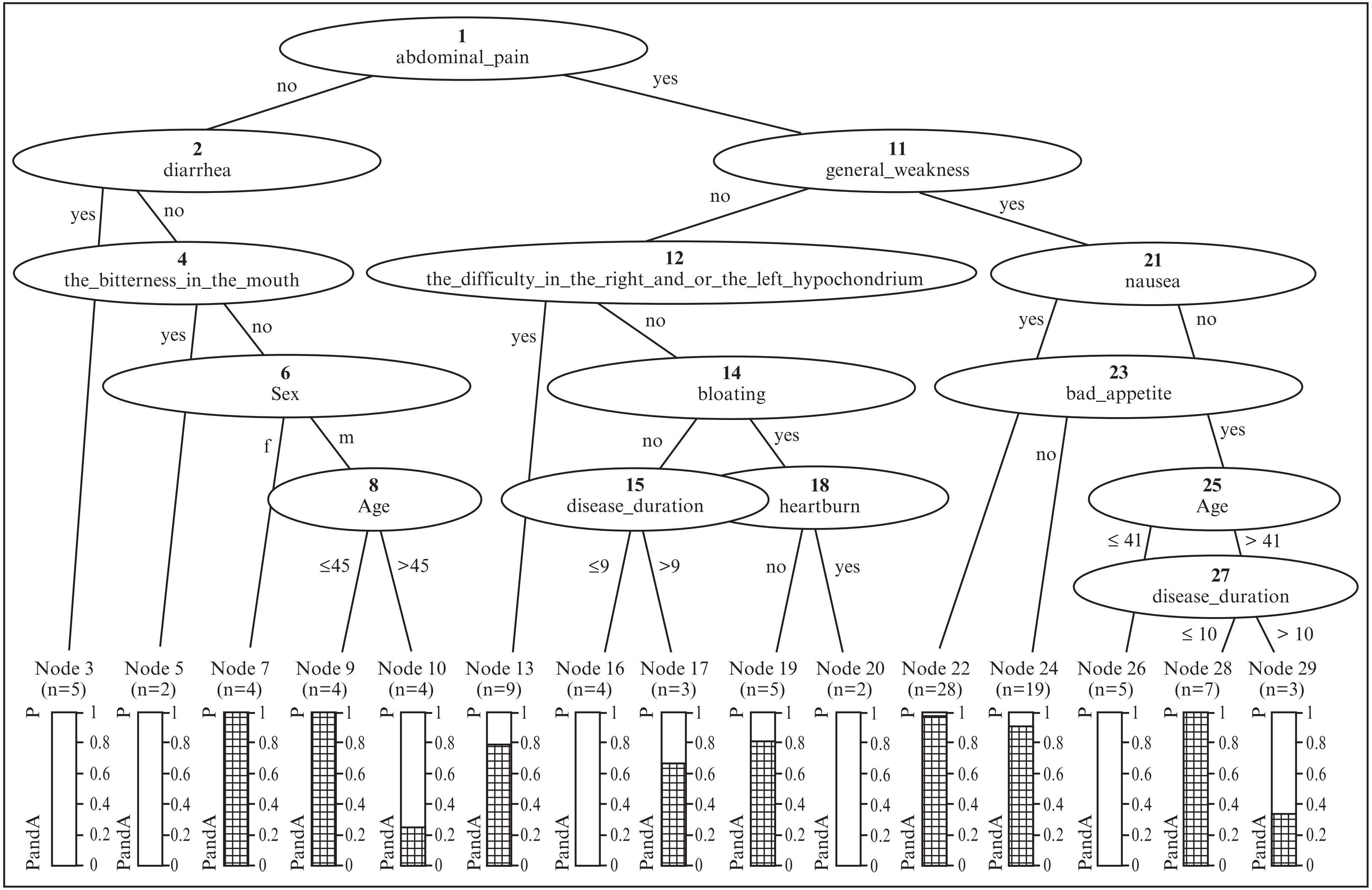


Рис. 1. Дерево решений на основании данных клинической симптоматики.
На рис. 1–5: PandA — коморбидность хронического панкреатита и аскаридоза; P — хронический панкреатит

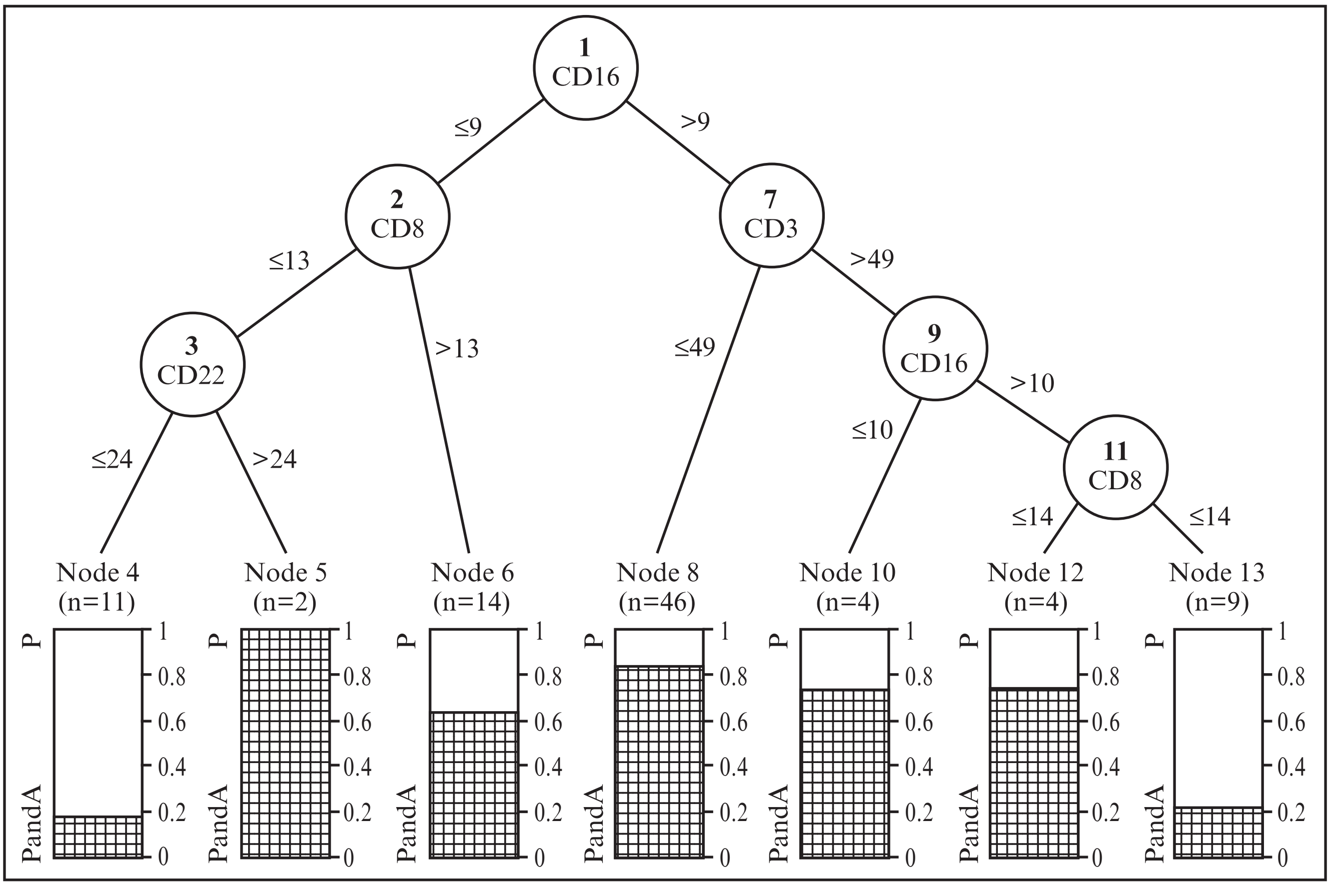


Рис. 2. Дерево решений на основании показателей клеточного иммунитета

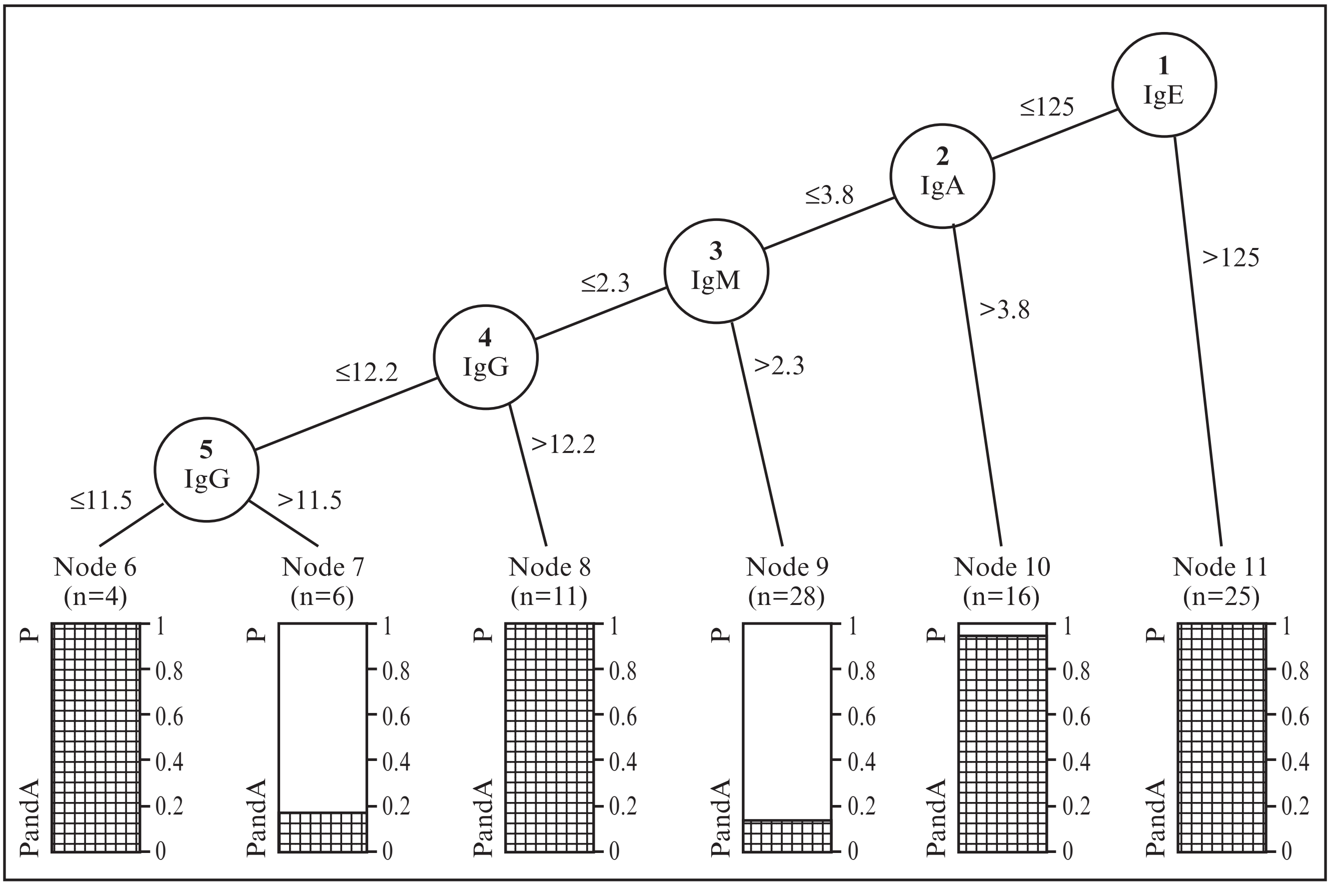


Рис. 3. Дерево решений на основании показателей гуморального иммунитета

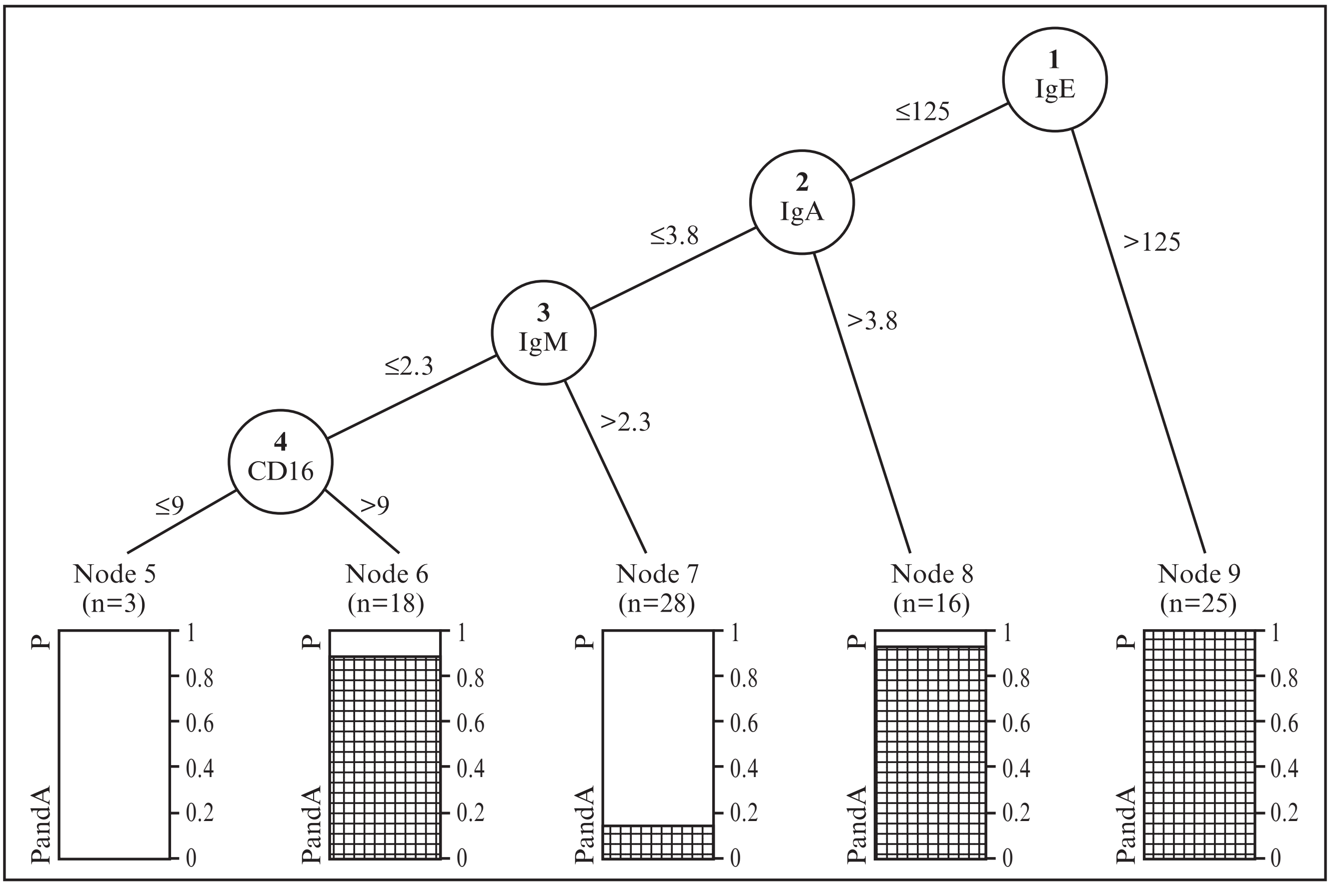


Рис. 4. Дерево решений на основании показателей иммунограммы

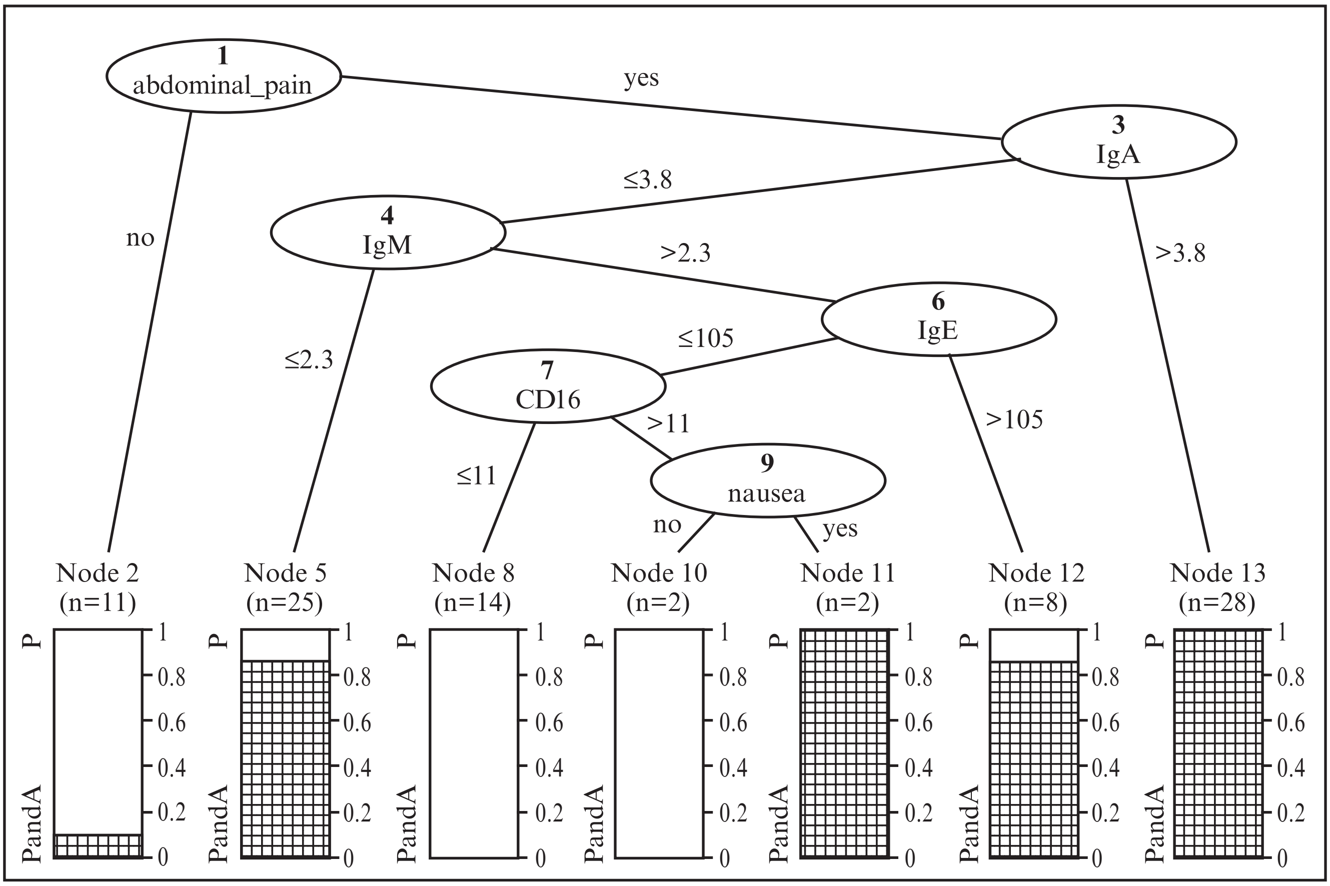


Рис. 5. Дерево решений на основании данных клинической симптоматики и иммунограммы

циент моложе 41 года (включительно), то с вероятностью P=1 аскаридоза нет (5 случаев). Если старше, то уточняем длительность болезни. Если длительность болезни меньше либо равна 10 лет, то с вероятностью P=1 (7 случаев) имеем наличие аскаридоза. Если больше 10 лет, то с вероятностью P=0,66 (2 случая из 3) аскаридоза нет. И наоборот.

При отсутствии общей слабости имеем соответствующее поддерево. Первым уточняем вопрос о тяжести в правом/левом подреберье. При ее наличии имеем с вероятностью P=0,78 аскаридоз. При ее отсутствии спрашиваем о вздутии. Если вздутия нет, то уточняем длительность болезни. Если меньше 9 лет, то с вероятностью P=1 аскаридоза нет. Если больше, то с вероятностью P=0,66 аскаридоз есть (2 случая из 3). Если вздутие имеется, то встает вопрос об изжоге. Если изжоги нет, то с вероятностью P=0,8 имеем аскаридоз (4 случаев из 5), если есть, то с вероятностью P=1 аскаридоза нет.

Анализируя дерево решений, построенное на основании данных иммунограммы (см. рис. 4), видим, что первое место по информативности для диагностики коморбидности занимает IgE. При значениях IgE больше 125 с вероятностью P=1 имеем коморбидность ХП и аскаридоза (в нашем исследовании определено у 25 пациентов). При значениях IgE меньше либо равных 125 следующим по информативности является IgA. При значениях IgA больше 3,8 вероятность коморбидного аскоридоза составляет 0,94 (16 из 17 пациентов), вероятность его отсутствия 0,06 (1 пациент из 17). При значениях IgA меньше либо равных 3,8 алгоритм предлагает анализировать IgM. При значениях IgM больше 2,3 аскаридоз отсутствует с вероятностью 0,86 (28 пациентов из 32) и с вероятностью 0,14 —присутствует (4 пациента из 32).

При значениях IgM меньше либо равных 2,3 далее проверяем CD16. При значениях меньше либо равных 9 аскаридоз отсутствует с вероятностью P=1 (3 случая). При больше 9 — присутствует с вероятностью P=0,9 (18 случаев из 20) и наоборот — отсутствует с вероятностью P=0,1 (2 случая из 20). Заметим, что вероятность ошибки при использовании такого дерева решений, построенного только на данных иммунограммы, составляет 7,8 % (7 случаев из 90). Частота использования атрибутов, используемых в соответствии с деревом рис. 4, имеет вид: 100,00 % — IgE; 72,22 % — IgA; 54,44 % — IgM; 23,33 % — CD16.

Подобным же образом может быть проанализировано дерево решений с учетом как данных клинической симптоматики, так и иммунологических исследований (см. рис. 5). Важно отметить, что с использованием этого дерева решений получаем частоту использования атрибутов для классификации коморбидных состояний (табл. 4). В табл. 4 указано использование атрибутов в порядке убывания частоты (в процентах). Исследована погрешность диагностирования с использованием дерева, представленого на рис. 5. В целом на исследуемых данных погрешность составляет 5,6 % (т. е. 5 случаев из 90). При этом ошибочно диагностируются четыре случая из 30 при отсутствии аскаридоза и один случай из 60 при его наличии.

В приложении приведен детальный отчет программы C5.0 относительно анализа деревьев решений, построенных на рис. 1–5 с указанием вероятности диагностирования коморбидных состояний, погрешности алгоритма и частоты использования атрибутов.

Выводы

Проведенное исследование показало, что сопутствующий аскаридоз усложнял течение хронического панкреатита, увеличивая частоту болевого, диспепсического, энтеропанкреатического синдромов, углубляя проявление трофологической недостаточности (похудение, анемия, гиповитаминозы, иммунодефицит и другие проявления), что отражается на качестве жизни пациента. Заподозрить и выявить сопутствующий аскаридоз важно для правильной оценки состояния больного с хроническим панкреатитом и составления наиболее эффективной программы лечения с учетом этиологии и коморбидности.

Для диагностирования аскаридоза может быть использована методика на основании построения дерева решений. Это одна из составляющих технологии data mining, основанная на алгоритме C5.0. При этом могут быть использованы данные как клинической симптоматики,

Таблица 4

Использование атрибутов в дереве решений с учетом данных клинической симптоматики и иммунологических параметров (рис. 5)

Атрибут	Использование в дереве рис. 3, %
Боль в животе	100,00
IgA	87,78
IgM	56,67
IgE	28,89
CD16	20,00
Тошнота	4,44

так и иммунологических исследований. Для каждого из видов исследований может быть построено отдельное дерево.

Анализ построенных деревьев доказал, что погрешность диагностирования коморбидных состояний уменьшалась при совместном использовании данных разного вида исследований — например, клинической симптоматики и показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В перспективе дальнейших исследований планируем использовать другие алгоритмы data mining, например, метод последовательного покрытия с построением классификационных правил.

Ключові слова: хронічний панкреатит, аскаридоз, коморбідність, клінічна симптоматика, імунограма, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, дерево рішень, data mining, R, C5.0.

Приложение

> summary(treeModel_clinsymp)

```
Call:
C5.0.default(x = df[, 1:17], y = factor(df$diagnose))
C5.0 [Release 2.07 GPL Edition]     Fri Feb 02 18:14:28 2018
-------------------------------
Class specified by attribute `outcome'
Read 90 cases (18 attributes) from undefined.data
Decision tree:
abdominal_pain = no: P (11/1)
abdominal_pain = yes:
:...general_weakness = no: [S1]
    general_weakness = yes:
    :...nausea = yes: PandA (26/1)
        nausea = no:
        :...bad_appetite = no: PandA (18/2)
            bad_appetite = yes:
            :...Age <= 41: P (5)
                Age > 41:
                :...Sex = m: PandA (4)
                    Sex = f:
                    :...eructation = no: PandA (2)
                        eructation = yes: P (2)
SubTree [S1]
the_difficulty_in_the_right_and_or_the_left_hypochondrium
= yes: PandA (9/2)
the_difficulty_in_the_right_and_or_the_left_hypochondrium
= no:
:...Sex = f:
    :...disease_duration <= 10: P (4/1)
    :   disease_duration > 10: PandA (2)
    Sex = m:
    :...heartburn = yes: P (3)
        heartburn = no:
        :...disease_duration <= 9: P (2)
            disease_duration > 9: PandA (2)
```

```
Evaluation on training data (90 cases):

     Decision Tree
    ----------------
    Size    Errors
     13    7(7.8%)   <<
     (a)    (b)    <-classified as
     ----   ----
     25      5  (a): class P
      2     58  (b): class PandA

   Attribute usage:
  100.00%      abdominal_pain
   87.78%      general_weakness
   63.33%      nausea
   34.44%      bad_appetite
   24.44%

the_difficulty_in_the_right_and_or_the_left_hypochondrium
   23.33%      Sex
   14.44%      Age
   11.11%      disease_duration
    7.78%      heartburn
    4.44%      eructation
```

> summary(treeModel_cellImmun)

```
Call:
C5.0.default(x = df[, 32:36], y = factor(df$diagnose))
C5.0 [Release 2.07 GPL Edition]     Fri Feb 02 18:14:28 2018
-------------------------------
Class specified by attribute `outcome'
Read 90 cases (6 attributes) from undefined.data
Decision tree:
CD16 <= 9:
:...CD8 > 13: PandA (14/5)
:   CD8 <= 13:
:   :...CD22 <= 24: P (11/2)
:       CD22 > 24: PandA (2)
CD16 > 9:
:...CD3 <= 49: PandA (46/7)
    CD3 > 49:
    :...CD16 <= 10: PandA (4/1)
        CD16 > 10:
        :...CD8 <= 14: PandA (4/1)
            CD8 > 14: P (9/2)
```

```
Evaluation on training data (90 cases):

     Decision Tree
    ----------------
    Size    Errors
      7   18(20.0%)   <<
     (a)   (b)    <-classified as
     ----  ----
      16    14    (a): class P
       4    56    (b): class PandA

   Attribute usage:
  100.00%      CD16
   70.00%      CD3
   44.44%      CD8
   14.44%      CD22
```

```
> summary(treeModel_humorImmun)
Call:
C5.0.default(x = df[, 37:40], y = factor(df$diagnose))
C5.0 [Release 2.07 GPL Edition]     Fri Feb 02 18:14:28 2018
------------------------------
Class specified by attribute `outcome'
Read 90 cases (5 attributes) from undefined.data
Decision tree:
IgE > 125: PandA (25)
IgE <= 125:
:...IgA > 3.8: PandA (16/1)
   IgA <= 3.8:
   :...IgM > 2.3: P (28/4)
      IgM <= 2.3:
      :...IgG > 12.2: PandA (11)
         IgG <= 12.2:
         :...IgG <= 11.5: PandA (4)
            IgG > 11.5: P (6/1)

Evaluation on training data (90 cases):

          Decision Tree
         ----------------
         Size    Errors
           6    6( 6.7%)   <<
          (a)   (b)    <-classified as
         ----  ----
          29     1    (a): class P
           5    55    (b): class PandA
        Attribute usage:
        100.00%     IgE
         72.22%     IgA
         54.44%     IgM
         23.33%     IgG
```

```
> summary(treeModel_immunogram)
Call:
C5.0.default(x = df[, 32:40], y = factor(df$diagnose))
C5.0 [Release 2.07 GPL Edition]     Fri Feb 02 18:14:28 2018
-------------------------------
Class specified by attribute `outcome'
Read 90 cases (10 attributes) from undefined.data
Decision tree:
IgE > 125: PandA (25)
IgE <= 125:
:...IgA > 3.8: PandA (16/1)
   IgA <= 3.8:
   :...IgM > 2.3: P (28/4)
      IgM <= 2.3:
      :...CD16 <= 9: P (3)
         CD16 > 9: PandA (18/2)

Evaluation on training data (90 cases):

          Decision Tree
          ----------------
         Size    Errors
           5    7(7.8%)   <<
          (a)   (b)    <-classified as
          ----  ----
          27     3    (a): class P
           4    56    (b): class PandA
        Attribute usage:
        100.00%     IgE
         72.22%     IgA
         54.44%     IgM
         23.33%     CD16
```

```
> summary(treeModel)
Call:
C5.0.default(x = df[, c(1:17, 32:40)],
y = factor(df$diagnose))
C5.0 [Release 2.07 GPL Edition]     Fri Feb 02 18:14:28 2018
-------------------------------

Class specified by attribute `outcome'

Read 90 cases (27 attributes) from undefined.data

Decision tree:

abdominal_pain = no: P (11/1)
abdominal_pain = yes:
:...IgA > 3.8: PandA (28)
   IgA <= 3.8:
   :...IgM <= 2.3: PandA (25/3)
      IgM > 2.3:
      :...IgE > 105: PandA (8/1)
         IgE <= 105:
         :...CD16 <= 11: P (14)
            CD16 > 11:
            :...nausea = no: P (2)
               nausea = yes: PandA (2)

Evaluation on training data (90 cases):

          Decision Tree
          ----------------
          Size   Errors

           7    5(5.6%)   <<
          (a)   (b)    <-classified as
         ----  ----
          26     4    (a): class P
           1    59    (b): class PandA

        Attribute usage:

        100.00%     abdominal_pain
         87.78%     IgA
         56.67%     IgM
         28.89%     IgE
         20.00%     CD16
          4.44%     nausea
```

ЛИТЕРАТУРА

1. Babinets L., Kotsaba Y., Jugheli K. The Correlations Between Trophology Status and the Main Disease Characteristics of Patients with Bilary Genesis Chronic Pancreatitis. *Bulletin of Akaki Tsereteli state University*. 2016. № 2 (8). P. 180–184.

2. Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В. Аскаридоз і хронічний панкреатит: спільні етіопатогенетичні аспекти, оптимізація

лікування в практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина.* 2014. № 2. С. 101–104.

3. Губергріц Н. Б., Скопіченко С. В. Практична панкреатологія. Донецьк : Либідь, 2007. 244 с.

4. Бабінець Л. С., Сабат З. І., Шайген О. Р. Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України плюс.* 2017. № 3 (32). С. 27–29.

5. Сучасні методи дослідження в гастроентерології: метод. посібник / Ю. М. Степанов та ін. Дніпропетровськ : Тип. Свідлер, 2006. 155 с.

6. Buchler M. W., Uhl W., Malfertheiner P., Sarr M. G. Diseases of pancreas. *Karger* 2014. 212 p.

7. Kocher H. M. Chronic pancreatitis. *Am. Fam. Physician.* 2008. Vol. 77, № 5. P. 661–662.

8. Pancreatic duct ascariasis: sonographic diagnosis — a case report / A. Agarwal et al. *Trop. Gastroenterol.* 2005. Vol. 26, № 4. P. 197–198.

9. Martsenyuk V. P., Andrushchak I. Y., Gvozdetska I. S. Qualitative analysis of the antineoplastic immunity system on the basis of a decision tree. *Cybern Syst Anal.* 2015. Vol. 51. P. 461. https://doi.org/10.1007/s10559-015-9737-6.

10. Qualitative analysis of compartmental dynamic system using decision-tree induction / A. S. Lyapandra et al. Proceedings of the 2015 IEEE 8th International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, IDAACS 2015. Vol. 2, art. no. 7341391. P. 688–692. DOI: 10.1109/IDAACS.2015.7341391.

11. On multivariate method of qualitative analysis of Hodgkin-Huxley model with decision tree induction (2017) / V. Martsenyuk et al. International Conference on Control, Automation and Systems, art. no. 7832365. P. 489–494. DOI: 10.1109/ICCAS.2016.7832365.

Поступила в редакцию 06.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевский, дата рецензии 26.02.2018

УДК 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44
В. П. Марценюк, Л. С. Бабинец, Ю. В. Дроняк
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ DATA MINING С ЦЕЛЬЮ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И АСКАРИДОЗА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для диагностирования коморбидности хронического панкреатита и аскаридоза использована методика построения дерева решений, основанная на алгоритме C5.0. При этом могут быть использованы данные как клинической симптоматики, так и иммунологических исследований. Для каждого из видов исследований (клинические симптомы, показатели клеточного и гуморального иммунитета), а также для их совокупности построены отдельные деревья решений. Исследована погрешность алгоритма.

Ключевые слова: хронический панкреатит, аскаридоз, коморбидность, клиническая симптоматика, иммунограмма, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, дерево решений, data mining, R, C5.0.

UDC 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44
V. P. Martsenyuk, L. S. Babinets, Yu. V. Dronyak
APPLICATION OF DATA MINING TECHNOLOGY WITH AIM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THE COMORBIDITY OF CHRONIC PANCREATITIS AND ASCARIDOSIS ON THE BASIS OF DATA OF CLINICAL SYMPTOMATOLOGY AND IMMUNOLOGICAL RESEARCHES

For diagnostics of comorbidity of chronic pancreatitis and ascaridosis methodology of construction of decision tree is used, which is based on C5.0 algorithm. Data of both clinical symptomatology and immunological research can be used. For each of types of researches (clinical symptoms, cell immunity, humoral immunity) and also for their totality the separate decision trees are built. The error of algorithm is investigated.

Key words: chronic pancreatitis, ascaridosis, comorbidity, clinical symptomatology, immunogram, cell immunity, humoral immunity, decision tree, data mining, R, C5.0.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ
для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, 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. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) 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 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ 8302:2015, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582–97 та ГОСТ 7.12–93 і 7.11–78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Додаток до Правил оформлення статей
до журналу «Досягнення біології та медицини»

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), ***(П.І.Б. автора або авторів — указуються всі автори наукової статті),*** декларую(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.

// DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌЇ ta MEDICINI
SCIENTIFIC JOURNAL

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌЇ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
  * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
  * біотехнології в лабораторній практиці
  * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
  * молекулярної біології та генетики
  * біології та біофізики клітин
  * фізіології, біохімії та морфології людини
  * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
  * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
  * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- **інформація, хроніка, ювілеї**