

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 1 (43) 2019

Ужгород – 2019

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болдижар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarski Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 25.06.2019 р., протокол №7.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України
від 13.07.2015 р. № 747.

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 03.07.2019 р.
Зам. № 2742. Умов. друк. арк. 10,7. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.

Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.

Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadraga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmarzski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659ПП dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 25.06.2019, protocol №7.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine
№1-05/5 dated 18 November 2009

Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 03.07.2019.
Order №2742. Conditional Printing Sheets 300. Circulation 500 copy. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lyra Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Патогенетичні аспекти пізніх абортів у жінок із недеференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушень мікробіоценозу піхви**
Маляр В.А., Маляр Вол. В., Цмур О.В., Маляр В.В. 6
- Варіабельність ланок гомеостазу у маніфестації системної запальної відповіді при хронічному панкреатиті в поєднанні з гіпертонічною хворобою, шляхи корекції**
Архій Е. Й., Прилипко Л. Б., Галай Б. М. 9
- Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику**
Бисага Н. Ю., Корчинська О. О., Гецько Н. В. 18
- Алгоритм хірургічного лікування нирково-клітинного раку з пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени**
Бойко С.О. 22
- Гістологічна перебудова структурних компонентів лімфатичних вузлів при експериментальному ожирінні**
Гаранко Т. В. 29
- Актуальні питання функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок з дефіцитом вітаміну D**
Лоя Н.О., Корчинська О.О., Гецько Н.В. 38
- Гестаційний процес при недиференційованій дисплазії сполучної тканини на тлі йододефіційних станів (огляд літератури)**
Ібадова Т.В., Маляр В.В., Маляр В.А. 41
- Особливості клінічних проявів функціональних розладів жовчного міхура і сфінктера Одді**
Романенко С.Ю., Марфіян О.М. 51
- Гігієнічна оцінка джерел децентралізованого водопостачання населених пунктів Закарпатської області в динаміці впродовж 2014-2018 років**
Микита Х. І., Рогач І. М. 59



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Pathogenetic and therapeutic aspects dysbiosis among pregnant women with connective tissue dysplasia

Maliar V.A., Maliar Vol.V., Tsmur O.V., Maliar V.V. 6

Variability of links of homesostasis in the manifestation of systemic inflammatory response in chronic pancreatitis in combination with hypertonic disease, correction ways

Arkhi E. Y. Prylypko L. B. Halai B. M. 9

Modern possibilities of preeclampsia diagnosis in pregnant women at high risk group

Bysaha N.Y., Korchynska O.O., Hetsko N.V. 18

Algorithm of surgical treatment of renal cell carcinoma with the tumour thrombosis of inferior vena cava

Boiko S.O. 22

Histological changes of structural components are in lymph nodes at experimental obesity

Harapko T.V. 29

The actual questions of fetoplacental complex functioning in pregnant women with deficiency of vitamin D

Loya N.O., Korchynska O.O. Hetsko N.V. 38

Gestational process in the background of undifferentiated connective tissue dysplasia associated with iodine deficiency conditions (literature review)

Ibadova T.V., Malyar V.V., Malyar V.A. 41

Individual clinical manifestations of functional disorders of gall bladder and sphincter Oddi

Romanenko S.Yu., Marfyan O.M. 51

Hygienic estimation of sources of decentralized water supply in the Transcarpathian region during 2014-2018

Mykyta Kh., Rohach I.M. 59



УДК 618.3 – 008,6+616-018,2-007,17
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.6-8

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПІЗНІХ АБОРТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ

Маляр В. А., Маляр Вол. В., Цмур О. В., Маляр В. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. Розглянуті питання взаємозв'язку ІЦН з сиптомокомплексами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, магній і енергетичного дефіциту.

На підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей, даних лабораторних досліджень встановлено, що одним із патогенетичних механізмів виникнення ІЦН є НДСТ, зумовлена зниженням рівня йонів магнію і ЛДГ в плазмі крові вагітних.

У процесі дослідження виявлено, що зниження ехогенності ШМ порівняно з ехогенністю тіла матки є наслідком зростання концентрації м'язового компоненту, сполучнотканинного дефекту в тканині ШМ.

Обґрунтована можливість персоналізованого підходу до визначення ступеня ризику, шляху удосконалення технології надання допомоги при вагітності з сиптомокомплексами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, магній і енергетичного дефіциту.

Ключові слова: ускладнення вагітності, дисплазія сполучної тканини, шийка матки, дисбіоз піхви.

Pathogenetic and therapeutic aspects dysbiosis among pregnant women with connective tissue dysplasia

Maliar V.A., Maliar Vol.V., Tsmur O.V., Maliar V.V.

Abstract. Consideration of the relationship cervical incompetence with a symptom complex of undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium ions and energy shortages.

Basing on the study of clinical and anamnestic features, laboratory studies, it has been found that one the pathogenetic mechanisms of is undifferentiated connective tissue dysplasia, caused by the decrease of magnesium ions, LDH in pregnant women's plasma.

The study has found that the decrease of cervical echogenicity compared with the uterine echogenicity takes place as a consequence of muscular component, of connective tissue defect in the cervix.

Instituted by the possibility of personalized approach to determining the risk of delivery by improving technology of pregnancy tactics complicated by cervical incompetence.

Key words: complications of the pregnancy, connective tissue dysplasia, uterine cervix, dysbiosis.

Вступ

Одним із частих ускладнень вагітності є «синдром ранніх втрат» [3, 4, 6]. Невиношування вагітності навіть у країнах із високорозвинутою системою соціально-медичного забезпечення й інноваційними технологіями сягає від 3,4% до 12,0% від числа вагітності [5]. У генезі репродуктивних втрат у жінок в II триместрі вагоме місце займає умовно-патогенна мікрофлора, особливо на тлі істміко-цервікальної недостатності, яка в структурі пізніх самовільних абортів складає до 35,5% [1, 2].

Відомо, що настання викидня у вагітних жінок при істміко-цервікальній недостатності є неповноцінність утримуючої функції

шийки матки, яка може прогресувати особливо при дисбіозі піхви у жінок з ознаками недиференційованими дисплазіями сполучної тканини [1, 4]. Відповідно до сучасних уявлень, ознаки недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) розглядаються як стан, обумовлений пригніченням активності ферментів різних ланок мітохондріального дихального ланцюга, що сприяє розвитку вторинного енергодефіциту, суть якого зводиться до «мітохондріальної дисфункції» [4]. На тлі порушення енергетичного обміну в мітохондріальній дихальній ланці виникають метаболічні порушення, в першу чергу, в матці й плаценті.



Таким чином, доцільність розгляду ускладнень гестаційного процесу з позицій ішемічних порушень при «мітохондріальній дисфункції» у жінок на тлі НДСТ, асоційованих із дисбіозом статевих шляхів має важливе науково-практичне значення.

Мета дослідження

Оцінити взаємозв'язок між конфігурацією шийки матки у вагітних жінок із фенотипічно значимими стигмами недиференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушень мікробіоценозу піхви.

Матеріали та методи

Із метою уточнення асоціативного зв'язку між пізніми абортами у жінок із недиференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушення мікробіоценозу статевих шляхів дане дослідження виконано в два етапи за методикою «випадок-контроль».

На першому етапі – при проведенні ультразвукового (УЗ) скринінга із загального потоку вагітних при одноплідній вагітності виділені дві клінічні групи: 50 вагітних із дисбіозом піхви і фенотипічно значимими недиференційованими дисплазіями сполучної тканини (I група – основна); 50 вагітних з фізіологічною вагітністю і нормоценозом вмісту (II група – контрольна).

Критеріями наявності або відсутності стигм недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) слугувала міжнародна фенотипічна шкала в модифікації Л.Р. Фоміної (2000) [5].

Ультразвукову оцінку шийки матки проводили на апараті «TOSHIBA» моделі SAL-38AS і визначали наступні параметри: довжину і ширину шийки матки на рівні внутрішнього вічка з верифікацією феномену «воронкоподібного» U- або «клиноподібного» V-розширення, а також товщину передньої стінки перешийка матки.

Внутрішньоклітинний енергетичний обмін оцінювали за рівнем ферменту лактатдегідрогенази (ЛТГ), рівень якого визначали загальноприйнятною методикою. Мікробіологічні дослідження проводили за стандартними методиками.

Результати клінічних досліджень опрацьовані з використанням методу непараметричної статистики. Усі результати вважали достовірними, якщо $p < 0,05$.

Результати досліджень

При проведенні аналізу репродуктивної функції у вагітних жінок із НДСТ і нормальним фенотипом встановлено, що у 7 (35%) пацієнток виявлено непліддя в анамнезі, найбільш частим ускладненням попередніх вагітностей був викидень у 8 (40%), у 4 (20%) спостерігалася в анамнезі вагітність, що не розвивалася.

Відповідно до отриманих нами результатів між основною і контрольною групами відзначено достовірне зниження лактобацил ($\lg 5,1 \pm 0,2$ КУО/мл і $\lg 5,6 \pm 0,3$ КУО/мл, $p < 0,05$) та біфідобактерій ($\lg 4,8 \pm 0,3$ КУО/мл і $\lg 6,4 \pm 0,3$ КУО/мл, $p < 0,05$) на тлі одночасного збільшення штамів гемолітичних стафілококів ($\lg 3,6 \pm 0,2$ КУО/мл і $\lg 2,3 \pm 0,2$ КУО/мл, $p < 0,05$). Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у пацієнток із НДСТ супроводжувались як появою енерихій ($\lg 1,1 \pm 0,1$ КУО/мл, $p < 0,01$), протею ($\lg 1,3 \pm 0,1$ КУО/мл, $p < 0,01$), так і грибів роду *Candida* ($\lg 1,6 \pm 0,1$ КУО/мл, $p < 0,01$).

У даній групі вагітних при УЗД-дослідженні в 11-13 тижнів гестації параметри шийки матки відповідно до групи порівняння склали: довжина ($35,5 \pm 5,1$ мм і $35,7 \pm 3,3$ мм), діаметр внутрішнього вічка ($2,6 \pm 0,2$ мм і $2,9 \pm 0,3$ мм), товщина передньої стінки перешийка ($8,2 \pm 0,6$ мм і $10,7 \pm 0,5$ мм, $p < 0,05$).

Слід зазначити, що наглядне збільшення здатності ультразвукового променя проходити через тканини шийки матки (ШМ) у досліджуваних вагітних жінок свідчить про переважання м'язових волокон (контрольна група). Тоді як у вагітних із НДСТ ехосигнал від ШМ і тіла матки має знижену звукопровідність тканини та посилюючу відбивану здатність, а тому на екрані сканера ШМ є більш світлішою за тіло матки.

Слід відзначити, що у даних випадках простежувалася V-подібна (25%) та U-подібна (30%) форма внутрішнього вічка ШМ, що вказує на істміко-цервікальну недостатність (ІЦН).

У пацієнток із НДСТ прослідковується як зниження рівня йонів Mg^{++} у плазмі крові матері, так і ЛДГ, ключового фермента, який є каталізатором заключного циклу гліколізу і регулятором зворотного відновлення молочної кислоти в піровиноградну.

Вміст йонів Mg^{++} в сироватці крові вагітних із НДСТ склав відповідно $0,63 \pm 0,04$ ммоль/л проти $0,95 \pm 0,05$ ммоль/л у КГ ($< 0,05$).

Рівень ЛДГ відповідно становив ($135,3 \pm 11,9$ ОД/л і $174,2 \pm 10,7$ ОД/л, $p < 0,05$),



що свідчить про «мітохондріальну дисфункцію» в енергозабезпеченні клітин.

Висновки

Як свідчать наші дані, у вагітних із недиференційованими дисфункціями сполучної тканини (НДСТ) є схильність до безсимптомного укорочення шийки матки, особливо на тлі дисбіозу піхви, що веде до прогресуванню ІЦН та розвитку висхідного інфікування на-

вколоплодового середовища і плода в умовах дисбіозу піхви.

Сприяючим фактором у розвитку ІЦН у вагітних із НДСТ є дефіцит магнію і «мітохондріальна дисфункція».

Відновлення дефіциту магнію, мікробіоценозу піхви та корекцію «мітохондріальної дисфункції» доцільно використовувати в комплексній терапії ІЦН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жабченко І.А. Роль сполучної тканини та деяких мікроелементів у розвитку істміко-цервікальної недостатності / Ф.А. Жабченко, В.Ф. Олешко, О.М. Магомедов // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: ЮСТОН, 2016. – С. 188-193.
2. Жук С.И. Риск внутріутробного інфікування плода при дисбіотических состояниях / С.И. Жук, С.Н. Косьяненко, Н.А. Ночвина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 287-293.
3. Макацария А.Д. Анитифосфолипидный синдром в акушерской практике / А.Д. Макацария. – М.: Руссо, 2001. – 343 с.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / А.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 536 с.
5. Сидорова И.С. Методы исследования шейки матки у беременных женщин / И.С. Сидорова, Д.А. Атабиева // Акушерство и гинекология, репродуктивология. – 2013. – Т.7, №2. – С. 15-19.
6. Diejomach M. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M. Diejomach // Med. Princ Pract. – 2015. – Vol. 24. – P. 38-55.

REFERENCES

1. Zhachenko I.A. (2016). The role of the connective tissue and some microelements in genesis of cervical insufficiency / I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko, O.M. Magomedov // Collection of scientific works of the Association of obstetricians and gynecologists of Ukraine. 188-193 [in Ukrainian].
2. Zhuk S.I., Kosianenko S.N. & Nochvina E.A (2007). Risk vnutrobnogo infitsirovaniya ploda pri disbioticheskom sostoianii [The risk of fetal infection with dysbiotic state]. Zbirnyk naukovukh prats Assotsiatsii akusheriv-ginekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 287-293 [in Ukrainian].
3. Makatsaria A.D. (2001). Antifosfolipidnyi sindrom v akusherskoj praktike [Antiphospholipid syndrome in obstetrics practice], Moscow: Russo. 343 p. [in Russian].
4. Sidelnikova V.M. & Sukhikh G.T. (2010). Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]. Moscow: MIA. 536 p. [in Russian].
5. Sidorova I.C. & Atabieva D.A. (2013). Metody issledovaniya sheiki matki u beremennykh zhen zhchin [Methods of cervical investigation in pregnant women]. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktologiya – Obstetrics, Gynecology, Reproductology: 2(7), 15-19 [in Russian].
6. Diejomach M. (2015). Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med. Princ Pract. 24. 38-55.

Отримано 04.03.2019.



УДК 616.37-002.2:616.12-008.331.1]-036.65:577.247
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.9-17

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ В МАНІФЕСТАЦІЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Архій Е. Й., Прилипко Л. Б., Галай Б. М.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет", медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Імунозапальні розлади є причиною безлічі патологічних змін у організмі людини. Низка авторів вважають, що саме дисфункція у системі про- та антизапальних факторів є пусковим фактором виникнення коморбідних станів. Нас зацікавило дослідження запальної відповіді у пацієнтів із поєднаною патологією: хронічним панкреатитом (ХП) та гіпертонічною хворобою (ГХ).

Мета дослідження: оцінити закономірності динаміки імунозапальної реактивності у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи. Нами обстежено 102 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Хустській РЛ протягом 2017-2018 років із приводу загострення ХП у поєднанні з ГХ II стадії. Комплекс обстежень базувався на загальноклінічному, лабораторному дослідженні та додатковому визначенні рівнів інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6), α 1-антитрипсину, фібриногену, кортизолу, С-реактивного протеїну (СРБ). Уся вибірка була поділена на дві досліджувані групи в залежності від схеми лікування. I група (n=53) отримувала базисну терапію відповідно до вимог клінічних протоколів, лікування II групи (n=49) зводилось до призначення базової терапії з оптимізацією шляхом мінералокорекції (цинк, селен), призначення препарату, що містить ω -3 ненасичені жирні кислоти та фолієвої кислоти. Тривалість терапії становила вісім тижнів. Визначалася динаміка абсолютних значень досліджуваних показників та досліджувалися кореляційні зв'язки зміни цих параметрів під впливом різних схем терапії.

Результати досліджень: у групі пацієнтів, для лікування яких застосовували оптимізовану терапію, спостерігалася більш виражена динаміка показників запалення у порівнянні з пацієнтами на базовій терапії. Досягнуто статистично значимого зниження рівнів усіх індикаторів запального процесу (ІЛ-6, α 1-антитрипсину, фібриногену, лейкоцитів, ШОЕ) та зростання концентрації інактиватора запалення – ІЛ-4. Тому можемо припускати, що доповнення базової терапії сприяє швидшому інгібуванню продукції прозапальних маркерів за рахунок безпосереднього впливу на регуляцію запальної відповіді. Щодо кореляційних зв'язків, то взаємна зміна індикаторів запального процесу відбувалася по-різному, залежно від схеми лікування. Так, у I групі хворих виявлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили між такими показниками: змінами концентрацій ІЛ-6 та альбуміну ($r=0,26$, $p=0,05$), змінами рівнів фібриногену та α 1-антитрипсину ($r=0,29$, $p=0,03$), динамікою значень кортизолу та ІЛ-6 ($r=0,29$, $p=0,04$). Середньої сили достовірну кореляцію виявлено між змінами рівнів ШОЕ та лейкоцитів ($r=0,46$, $p=0,0005$), СРБ та концентрацією лейкоцитів ($r=0,37$, $p=0,006$). У пацієнтів II групи кореляційний аналіз презентував відмінні зв'язки між змінами досліджуваних показників. Було встановлено позитивну кореляцію середньої сили між динамікою таких показників: СРБ та рівнем лейкоцитів ($r=0,36$, $p=0,01$), концентраціями ІЛ-4 та альбуміну ($r=0,38$, $p=0,008$). Від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між змінами таких показників: рівнями ІЛ-4 та лейкоцитів ($r= -0,39$, $p=0,006$), концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-4 ($r= -0,45$, $p=0,001$), значеннями кортизолу та ІЛ-4 ($r= -0,31$, $p=0,03$).

Висновки. Включення у схему лікування пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ мінералокорекції, ω -3 ненасичених жирних кислот та фолієвої кислоти рекомендовано як дієвий активатор антизапальної відповіді з метою пришвидшення одужання, зниження можливості швидкого прогресування із розвитком ускладнень та досягнення тривалої ремісії патологічного процесу.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, запальні маркери, корекція запальної відповіді.

Variability of links of homeostasis in the manifestation of systemic inflammatory response in chronic pancreatitis in combination with hypertonic disease, correction ways

Arkhiy E. Y., Prylypko L. B., Halai B. M.



Abstract. Introduction. Immune-inflammatory disorders are the cause of many pathological changes in the human body. Several authors believe that the dysfunction in the system of pro- and anti-inflammatory factors is the trigger for the emergence of comorbid states. We were interested in the study of inflammatory response in patients with a combined pathology: chronic pancreatitis (CP) and hypertension (HD).

The purpose of the study: to assess the laws of the dynamics of immune reactivity in patients with chronic pancreatitis and hypertension.

Materials and methods of research: We examined 102 patients who were in on-line treatment in Khust rayon hospital during 2017-2018 on the exacerbation of CP in combination with HD II stage. The complex of examinations was based on general clinical, laboratory studies and additional determination of levels of interleukins (IL-4, IL-6), α 1-antitrypsin, fibrinogen, cortisol, C-reactive protein (CRP). The entire sample was divided into two groups depending on the treatment regimen. The first group (n = 53) received baseline therapy according to the requirements of clinical protocols, treatment of the second group (n = 49) was reduced to the appointment of basic therapy with optimization by mineral correction (zinc, selenium), prescribing a drug containing ω -3 unsaturated fatty acids and folic acid. Duration of therapy was eight weeks. The dynamics of absolute values of the studied indices was determined and the correlation bonds of changes in these parameters under the influence of different treatment regimens were studied.

Research results: in the group of patients for which optimization therapy was used, there was a more pronounced dynamics of inflammation rates compared with patients on baseline therapy. Achieved a statistically significant decrease in the levels of all indicators of the inflammatory process (IL-6, α 1-antitrypsin, fibrinogen, leukocytes, ESR) and increase in the concentration of inactivator of inflammation – IL-4. Therefore, we can assume that the addition of basic therapy promotes faster inhibition of products of pro-inflammatory markers due to direct influence on the regulation of the inflammatory response. Regarding the correlation relations, the mutual change in the indicators of the inflammatory process occurred in different ways, depending on the treatment scheme. Thus, in the 1st group of patients, significant positive correlation bonds of weak strength were found between the following parameters: changes in IL-6 and albumin concentrations ($r = 0,26$, $p = 0,05$), changes in levels of fibrinogen and α 1-antitrypsin ($r = 0,29$, $p = 0,03$), the dynamics of values of cortisol and IL-6 ($r = 0,29$, $p = 0,04$). The mean correlation was found between changes in levels of ESR and leukocytes ($r = 0,46$, $p = 0,0005$), CRP and white blood cell count ($r = 0,37$, $p = 0,006$). In patients of the 2nd group correlation analysis presented excellent relationships between changes in the studied parameters. A positive correlation was found between the mean strength of the CRP and the level of leukocytes ($r = 0,36$, $p = 0,01$), IL-4 and albumin concentrations ($r = 0,38$, $p = 0,008$). The negative correlation between mean strength is established between changes in the following indices: IL-4 and leukocyte levels ($r = -0,39$, $p = 0,006$), IL-6 and IL-4 concentrations ($r = -0,45$, $p = 0,001$), values of cortisol and IL-4 ($r = -0,31$, $p = 0,03$).

Conclusions. Inclusion in the treatment regimen of patients with combined pathology of CP and HD mineral correction, ω -3 unsaturated fatty acids and folic acid is recommended as an effective anti-inflammatory response activator in order to accelerate recovery, reduce the possibility of rapid progression with the development of complications and achieve a long remission of the pathological process.

Key words: chronic pancreatitis, hypertonic disease, inflammatory markers, correction of inflammatory response.

Вступ

Проблема хронічного панкреатиту (ХП) залишається надзвичайно актуальною в умовах сучасної медицини, не зважаючи на значні досягнення у лікувально-діагностичних заходах. Однією із причин, яка сприяє хронізації, прогресуванню та розвитку ускладнень, є зміна імунологічної реактивності організму [7]. Тому для розуміння патологічних процесів, можливості використання інформативних методів діагностики та вчасної корекції необхідною є оцінка імунологічних змін при наявності хронічного запалення у тканині підшлункової залози (ПЗ).

Багато наукових досліджень спрямовані на вивчення імунозапального статусу пацієнтів із ХП. На сучасному етапі розвитку науки доведено, що низка медіаторів запалення (ци-

токінів) беруть участь у розвитку запальних змін у ПЗ. Цитокіни, які з'являються у вогнищі запалення, змінюють діяльність практично всіх клітин, які залучені до розвитку запального процесу, а саме: макрофагів, фібробластів, гранулоцитів, ендотеліальних та епітеліальних клітин, Т- і В-лімфоцитів [9].

Проявом цього є зміна морфології тканини ПЗ у вигляді запальної клітинної інфільтрації та фіброзу. Збільшення макрофагів та нейтрофілів зумовлене персистенцією запалення у ПЗ, пошкодженням ацинарних клітин. Фіброзні ж зміни виникають внаслідок накопичення колагену I, III і IV типів та інших протеїнів екстрацелюлярного матриксу (тубуліну, фібронектину, ламініну), синтез яких спричинений активацією панкреатичних зірчастих клітин. Останні, у свою чергу,



можуть активуватись під впливом прозапальних цитокінів, таких як: IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-6, трансформуючого фактора росту β_1 (TGF- β_1), макрофагального запального протеїну 1, фактора росту фібробластів [4].

При наявності запальної реакції існує певна послідовність, так званій, "медіаторний каскад", продукції цитокінів. Протягом перших трьох годин після контакту з фактором запалення зростає концентрація монокінів, а саме – IL-1 β , TNF- α . Наступними активуються колонієстимулюючі фактори (протягом 4-8 годин). Далі включається у патологічний процес третя група пізніх гострофазових білків: С-реактивний білок, фібрин, сироватковий амілоїд. Завершальним етапом є продукція антизапальних цитокінів, від складу яких залежить характер та тип імунної відповіді. Але вищенаведена послідовність запальної відповіді може змінюватися при наявності різних захворювань внутрішніх органів, особливо при поєднанні патологій, що в кінцевому результаті змінює перебіг патологічних процесів, сприяє хронізації та розвитку ускладнень [3].

Практичний досвід та результати наукових досліджень вказують на те, що на етапі сьогодення зростає кількість коморбідних, мультиморбідних патологій. Абрагамович та співавтори вважають, що для виникнення коморбідних станів існує низка причин, а саме: запалення, хронічна інфекція, ятрогенія, інволютивні та метаболічні зміни, генетична схильність, екологія. У основі розвитку поєднаних нозологій часто знаходяться одні й ті ж етіопатогенетичні чинники [1].

Часто у клінічній практиці трапляються пацієнти із комбінацією гастроентерологічних та кардіоваскулярних захворювань. Щодо патологій серцево-судинної системи, то вони набувають зростаючого поширення і формують одну з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини [6]. Одним із найпоширеніших кардіоваскулярних захворювань є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно з офіційними даними, у кожного третього українця зареєстровано артеріальну гіпертензію, а це становить 32,2% усього населення нашої країни. Наявність цієї нозології призводить до зростання ризику смертності у жінок у 2 рази та у чоловіків – у 4,5 рази [10]. Збільшується кількість тверджень, які вказують на те, що одним із етіопатогенетичних елементів кардіоваскулярних змін є імунне запалення [2, 10]. Уже на початкових етапах розвитку АГ

спостерігається зростання рівня прозапальних цитокінів та зниження концентрації антизапальних цитокінів, що підтверджує дисімунні розлади та спричиняє оксидативний стрес [5]. Прогресування АГ супроводжується персистенцією хронічного запалення і зумовлює ураження органів мішеней, що ускладнює перебіг цієї патології та сприяє появі ускладнень [8].

Зважаючи на наявність розладів імунного статусу як при ХП, так і при АГ, на сьогодні залишається актуальним подальше вивчення імунозапальних змін при поєднанні вказаних нозологій.

Мета дослідження

Оцінити закономірності динаміки імунозапальної реактивності у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 102 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Хустській РЛ протягом 2017-2018 років із приводу загострення ХП у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії. Серед обстежених превалювали особи жіночої статі (55,9 %), частка чоловіків становила 44,1 %. Середній вік коливався у діапазоні 51 \pm 10 років. Верифікація діагнозу ХП здійснювалася, базуючись на основних вимогах "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит", затвердженого наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014. Щодо діагнозу ГХ, то він встановлювався відповідно до вимог клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013 р.) та "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Артеріальна гіпертензія", затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року.

Для обстеження усіх пацієнтів, які були включені у дослідження, використовувалися загальноприйняті методи клінічного обстеження та лабораторно-інструментальної діагностики: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копроскопія, визначення рівня ФЕ-1, ультразвукове дослідження



органів черевної порожнини для визначення структурних змін та електрокардіографія. Для оцінки рівня запальної відповіді додатково проводилося вимірювання таких параметрів: інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-4; методом імуноферментного аналізу з використанням реагентів тест-системи «Вектор БЕСТ», Росія), α -1 антитрипсину (імунотурбідиметричним методом із застосуванням набору реактивів фірми «Roshe Diagnostics», Швейцарія), фібриногену (гравіметричним методом Р. А. Рутберга), С-реактивного протеїну (СРБ), методом латексної преципітації (реактиви виробника «Філісіт Діагностика», Україна) та кортизолу (імуноферментним методом з використанням реагентів виробника «DRG Instruments GmbH», Німеччина). Забір матеріалу здійснювався протягом 24 годин після госпіталізації первинно та через вісім тижнів для оцінки ефективності лікування. Для визначення рівня артеріального тиску застосовували аускультативний метод Короткова.

Відповідно до вимог Гельсінської декларації (1975 р.) та її перегляду (1983), була отримана інформована згода усіх пацієнтів на участь у проведенні необхідних досліджень.

Уся вибірка була поділена на дві досліджувані групи в залежності від схеми лікування. І група (n=53) отримувала базисну терапію

згідно з до вимогами відповідних клінічних протоколів, лікування ІІ групи (n=49) зводилось до призначення базової терапії з оптимізацією шляхом мінералокорекції (цинк, селен), призначення препарату, що містить ω -3 ненасичені жирні кислоти та фолієвої кислоти. Тривалість терапії становила вісім тижнів.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми "Statistica for Windows" 10, 0 версії. Результати представлені як $M \pm m$, де M – це середня арифметична величина, а m – стандартне відхилення. Статистичну значимість (p) середніх значень досліджуваних вибірок із нормальним розподілом оцінювали, застосовуючи критерій Стьюдента, а за відсутності ознак нормального розподілу – критерій Уїлкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати досліджень

На етапі звернення за медичною допомогою нами було ідентифіковано активацію запальної відповіді у всіх пацієнтів, що підтверджувалося зростанням рівнів маркерів запалення. Під впливом терапії результати досліджень індикаторів запалення у обох групах відрізнялися (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив терапії на запальну відповідь у пацієнтів із ХП та ГХ

Показник	І група (n = 53)		ІІ група (n = 49)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-4 (0-4, пг/мл)	1,96 \pm 0,23	1,97 \pm 0,35 (p1=0,86)	1,88 \pm 0,20	2,37 \pm 0,29 (p2<0,01; p3<0,01)
ІЛ-6 (0-10, пг/мл)	11,90 \pm 1,61	11,63 \pm 1,52 (p1=0,38)	11,98 \pm 1,60	8,69 \pm 1,37 (p2<0,01; p3<0,01)
α 1-антитрипсин (0,9-2,0, г/л)	1,48 \pm 0,23	1,41 \pm 0,19 (p1=0,09)	1,56 \pm 0,24	1,34 \pm 0,16 (p2<0,01; p3=0,07)
Фібриноген (1,8-3,5, г/л)	2,98 \pm 0,56	2,95 \pm 0,51 (p1=0,77)	2,88 \pm 0,51	2,56 \pm 0,40 (p2=0,0008; p3<0,01)
Лейкоцити (4,0-9,0 Г/л)	8,58 \pm 2,70	6,3 \pm 1,70 (p1<0,01)	9,07 \pm 2,99	6,2 \pm 1,8 (p2<0,01; p3=0,77)
ШОЕ (2-15 мм/год)	10,40 \pm 3,98	5,42 \pm 3,83 (p1=0,0001)	11,24 \pm 6,39	5,89 \pm 3,01 (p2<0,01; p3=0,48)



Альбуміни (38-51, г/л)	39,23±2,58	42,44±2,42 (p1<0,01)	39,63±3,11	42,76±2,89 (p1<0,01; p3=0,54)
Кортизол (вранці 190-690, нмоль/л)	952,7±227,9	941,7±224,7 (p1=0,81)	973,6±229,9	904,1±200,3 (p2=0,11; p3=0,38)

Примітка: p_1 – статистична значимість відмінностей у I групі між рівнями показників до та після лікування; p_2 – статистична значимість відмінностей у II групі між рівнями показників до та після лікування; p_3 – статистична значимість відмінностей між рівнями показників I та II групи після лікування.

За даними проведеного дослідження були отримані такі результати, зокрема, спостерігали зміну концентрацій про- та антизапальних цитокінів. Так, динаміка рівня ІЛ-6, як прозапального маркера, у крові обстежуваних пацієнтів, вказує на тенденцію до зменшення у I групі (у 1,02 разу, до 11,63±1,52 пг/мл, $p=0,38$) та більш виражену у хворих II групи (у 1,38 разу, до 8,69±1,37 пг/мл, $p<0,01$). На противагу прозапальному медіатору також досліджували вміст антизапального цитокіна (ІЛ-4) у крові пацієнтів обох груп. Отримані результати вказують на більш активну антизапальну відповідь у хворих, які отримували оптимізовану терапію, оскільки концентрація ІЛ-4 зросла у 1,26 разу (від 1,88±0,20 пг/мл до 2,37±0,29 пг/мл, $p<0,01$). У крові пацієнтів, які отримували базисну терапію, не виявлено зростання динамічного рівня даного цитокіна (від 1,96±0,22 пг/мл до 1,97±0,35 пг/мл, $p=0,86$). Результати вихідних рівнів як ІЛ-6, так і ІЛ-4 достовірно відрізняються у досліджуваних групах ($p<0,01$).

Як бачимо за даними таблиці 1, на етапі завершення терапії визначення рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів статистично значимої динамічної різниці складової показника не було виявлено в жодній із досліджуваних груп. Хоча встановлено тенденцію до зниження концентрації гормону у крові пацієнтів у обох групах у абсолютних величинах. Суттєвіші зміни наявні у групі пацієнтів, що отримували оптимізовану терапію. Одним із варіантів пояснення цієї тенденції є те, що синтез адренкортикотропного гормону є цинкзалежним процесом. Позитивного впливу на зниження рівня кортизолу ("гормону стресу") до норми не простежувалося.

У нашому дослідженні вміст $\alpha 1$ -анти трипсину у крові при первинному визначенні не виходив за межі референції і незначно зменшився при кінцевому визначенні, хоча у групі обстежених, які отримували оптимі-

зовану терапію, зниження рівня було статистично значимим (у I групі: від 1,48±0,23 г/л до 1,41±0,19 г/л ($p=0,09$), у II групі: від 1,56±0,24 г/л до 1,34±0,16 г/л ($p<0,01$). Достовірної міжгрупової відмінності у вихідних показниках не було виявлено ($p=0,07$). Хоча дослідження багатьох наковців вказують на дещо інші результати, зокрема: рівень $\alpha 1$ -анти трипсину зростає у 3-6 разів у крові пацієнтів при активації запального процесу і нормалізується при згасанні процесу.

На етапі первинного обстеження рівень фібриногену, як маркера запальної реакції у крові пацієнтів, був у межах референтних величин, але після завершення лікування його концентрація у крові знизилася, зокрема у хворих II групи, зі статистично значимою відмінністю із початковими результатами (від 2,88±0,56 г/л до 2,56±0,40 г/л, $p=0,0008$). У обстежених I групи рівень фібриногену у крові практично не змінився (від 2,98±0,56 г/л до 2,95±0,51 г/л, $p=0,77$). Кінцеві результати статистично значимо відрізняються між групами ($p<0,01$).

Концентрація лейкоцитів знизилася у 1,36 разу у крові пацієнтів I групи (до 6,3±1,7 Г/л) та у 1,46 разу – у II групі (до 6,2±1,8 Г/л). Паралельно до загального рівня лейкоцитів зменшувався і вміст у крові паличкоядерних нейтрофілів: у I групі у 1,56 разу (від 5,92±3,06 % до 3,79±1,60 %) та у II групі у 1,59 разу (від 6,12±2,60 % до 3,86±1,5 %). ШОЕ теж зменшилась у обстежених як I, так і II групи (у 1,55 та у 1,9 раза, до 5,42±3,83 мм/год та до 5,89±3,01 мм/год відповідно). Статистично значима відмінність у цих показниках, як маркерах гострофазової запальної відповіді, спостерігалася у обох групах між стартом та завершенням терапії (як за рівнем лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, так і за швидкістю осідання еритроцитів у обох групах $p<0,01$), проте достовірної міжгрупової відмінності у вихідних результатах не було.



Відбулася зміна і складу білкових фракцій після проведеної терапії. Кінцеві результати вмісту альбуміну у крові обстежуваних пацієнтів достовірно не відрізнялися у обох групах. Хоча спостерігалось статистично значиме зростання концентрації між початковими і вихідними показниками (у I групі середні величини альбуміну зросли від $39,23 \pm 2,58$ г/л до $42,44 \pm 2,42$ г/л ($p < 0,01$) та у II групі – від

$39,63 \pm 3,11$ г/л до $42,76 \pm 2,89$ г/л ($p < 0,01$). Зважаючи на результати, отримані після завершення лікування, статистично значимої відмінності між цими показниками по групах не знайдено.

Спостерігалось зниження рівня С-реактивного протеїну в обох групах, але дещо у різному співвідношенні. Отримані результати зафіксовані у вигляді гістограми на рисунку 1.

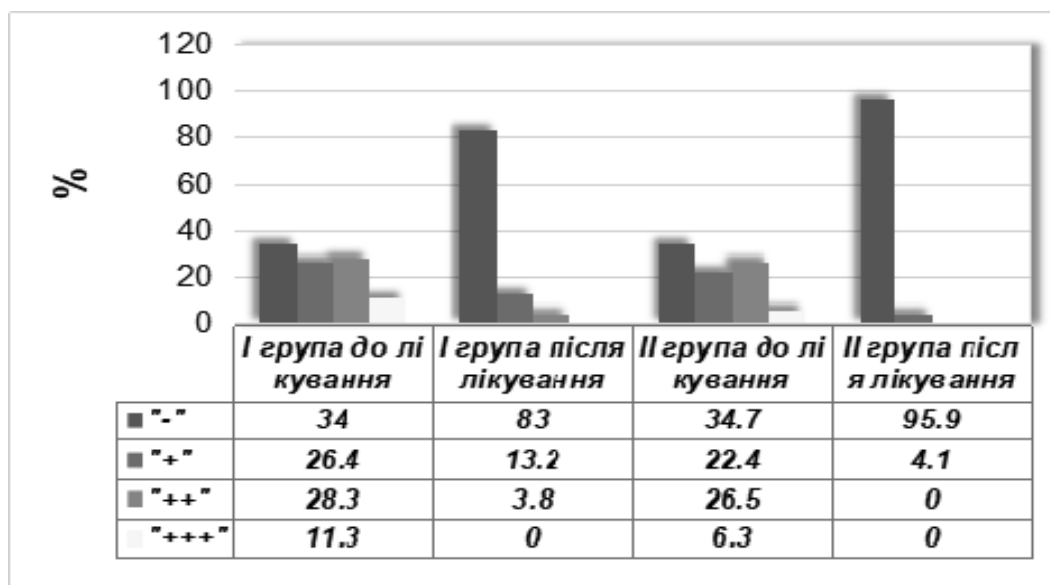


Рис. 1. Динаміка рівня С-реактивного протеїну у пацієнтів із ХП та гіпертонічною хворобою під впливом різних схем терапії

Зокрема, у групі обстежених з оптимізованою терапією, частка пацієнтів, у яких СРБ у крові не визначався, зросла на 61,2 % (від 34,7 % до 95,9 %), а у хворих з базисною терапією – на 49 % (від 34 % до 83,0 %). Кінцеві результати у обох групах відрізнялися статистично значимо ($p = 0,04$). Пацієнтів, у яких рівень СРБ у крові після завершення лікування становив "+++", не було виявлено в жодній групі. Рівень гострофазового білка "++" визначався у крові лише 2 пацієнтів I групи (3,8 %). Мінімальний рівень СРБ "+" діагностовано у крові 2 обстежених II групи (4,1 %) та у 7 пацієнтів I групи (13,2%). Між іншими результатами рівнів С-реактивного протеїну при порівнянні по групах достовірної різниці не було встановлено.

Отже, у групі пацієнтів, для лікування яких застосовували оптимізовану терапію, спостерігалась більш виражена динаміка до-

сліджуваних нами показників запалення у порівнянні із пацієнтами на базовій терапії. Досягнуто статистично значимого зниження рівнів усіх індикаторів запального процесу (ІЛ-6, $\alpha 1$ -антитрипсину, фібриногену, лейкоцитів, ШОЕ) та зростання концентрації інактиватора запалення – ІЛ-4. Тому можемо припускати, що доповнення базової терапії сприяє швидшому інгібуванню продукції прозапальних маркерів унаслідок безпосереднього впливу на регуляцію запальної відповіді.

Окрім вивчення динаміки абсолютних значень показників, які відображають запальну відповідь у досліджуваних групах пацієнтів, ми здійснили статистичний аналіз кореляційних зв'язків зміни цих параметрів під впливом двох варіантів терапії. Отримані результати наводимо у таблицях 2 і 3.



Таблиця 2

Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із ХП
у поєднанні з ГХ, які отримували базисну терапію

	Лейкоцити	ШОЕ	Альбуміни	α 1-анти-трипсин	ІЛ-4	ІЛ-6	Кортизол	Фібриноген	СРБ
Лейкоцити	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ШОЕ	r=0,46 p=0,0005	1	-	-	-	-	-	-	-
Альбуміни	r=0,21 p=0,13	r=0,04 p=0,76	1	-	-	-	-	-	-
α 1 - антитрипсин	r=0,03 p=0,85	r=0,21 p=0,14	r=0,05 p=0,72	1	-	-	-	-	-
ІЛ-4	r=0,03 p=0,81	r=-0,18 p=0,19	r=0,01 p=0,92	r=0,004 p=0,98	1	-	-	-	-
ІЛ-6	r=0,08 p=0,58	r=-0,01 p=0,95	r=0,27 p=0,05	r=-0,1 p=0,49	r=-0,06 p=0,67	1	-	-	-
Кортизол	r=0,02 p=0,88	r=-0,01 p=0,95	r=0,22 p=0,11	r=-0,07 p=0,65	r=-0,14 p=0,31	r=0,29 p=0,04	1	-	-
Фібриноген	r=0,12 p=0,39	r=0,06 p=0,66	r=-0,09 p=0,54	r=0,29 p=0,03	r=-0,23 p=0,09	r=-0,26 p=0,06	r=-0,11 p=0,45	1	-
СРБ	r=0,37 p=0,006	r=0,17 p=0,24	r=0,13 p=0,35	r=-0,03 p=0,83	r=0,07 p=0,599	r=0,14 p=0,31	r=-0,12 p=0,41	r=-0,16 p=0,25	1

Таблиця 3

Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із ХП
у поєднанні з ГХ, які отримували оптимізовану терапію

	Лейкоцити	ШОЕ	Альбуміни	α 1-анти-трипсин	ІЛ-4	ІЛ-6	Кортизол	Фібриноген	СРБ
Лейкоцити	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ШОЕ	r=0,22 p=0,13	1	-	-	-	-	-	-	-
Альбуміни	r=-0,19 p=0,19	r=-0,06 p=0,67	1	-	-	-	-	-	-
α 1 - антитрипсин	r=-0,07 p=0,62	r=0,07 p=0,64	r=0,18 p=0,21	1	-	-	-	-	-
ІЛ-4	r=-0,39 p=0,006	r=-0,09 p=0,55	r=0,38 p=0,008	r=-0,03 p=0,83	1	-	-	-	-
ІЛ-6	r=0,13 p=0,37	r=0,16 p=0,27	r=-0,14 p=0,33	r=0,02 p=0,88	r=-0,45 p=0,001	1	-	-	-
Кортизол	r=0,12 p=0,42	r=0,01 p=0,93	r=-0,24 p=0,096	r=0,04 p=0,77	r=-0,31 p=0,03	r=-0,03 p=0,81	1	-	-
Фібриноген	r=0,12 p=0,43	r=0,08 p=0,59	r=0,06 p=0,67	r=-0,13 p=0,36	r=0,17 p=0,25	r=-0,12 p=0,42	r=0,02 p=0,89	1	-
СРБ	r=0,36 p=0,01	r=0,19 p=0,19	r=0,11 p=0,44	r=0,15 p=0,32	r=0,02 p=0,91	r=-0,02 p=0,896	r=-0,18 p=0,21	r=0,12 p=0,42	1



Аналізуючи отримані кореляційні зв'язки, ми бачимо, що взаємна зміна індикаторів запального процесу відбувалася по-різному, залежно від схеми лікування. У пацієнтів, які отримували базову терапію, спостерігалися статистично значимі позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили між такими показниками: змінами концентрацій ІЛ-6 та альбуміну ($r=0,26$, $p=0,05$), змінами рівнів фібриногену та $\alpha 1$ -антитрипсину ($r=0,29$, $p=0,03$), динамікою значень кортизолу та ІЛ-6 ($r=0,29$, $p=0,04$). Середньої сили достовірну кореляцію виявлено між змінами рівнів ШОЕ та лейкоцитів ($r=0,46$, $p=0,0005$), СРБ та концентрацією лейкоцитів ($r=0,37$, $p=0,006$).

У пацієнтів, лікування яких було оптимізованим, кореляційний аналіз презентував відмінні зв'язки між змінами досліджуваних показників. Було встановлено позитивну кореляцію середньої сили між динамікою таких показників: СРБ та рівнем лейкоцитів ($r=0,36$, $p=0,01$), концентраціями ІЛ-4 та альбуміну ($r=0,38$, $p=0,008$). Від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між змінами таких показників: рівнями ІЛ-4 та лейкоцитів ($r= -0,39$, $p=0,006$), концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-4 ($r= -0,45$, $p=0,001$), значеннями кортизолу та ІЛ-4 ($r= -0,31$, $p=0,03$).

Отже, обидві схеми терапії сприяють регресії запальних змін. Враховуючи дані кореляційного аналізу, припускаємо, що оптимі-

зація терапії сприяла більш збалансованим механізмам регуляції нівелювання запального процесу. Підтвердженням останнього припущення є динаміка зміни інтерлейкінів та їхні кореляційні зв'язки. Адже від збалансованості у системі цитокінів залежить стан імунної системи загалом і, відповідно, можливість вчасно та ефективно забезпечувати гомеостаз організму. Це дає нам підстави стверджувати, що запропонована схема оптимізації терапії є дієвою та її застосування є доцільним у пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ.

Висновки

Обидві схеми консервативного типу лікування сприяють пригніченню запального процесу у хворих із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Оптимізація лікування сприяла швидшому та активнішому нівелюванню запальної відповіді, підсиленню компенсаторних можливостей організму.

Включення у схему лікування пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ мінералокорекції, ω -3 ненасичених жирних кислот та фолієвої кислоти рекомендовано як дієвий активатор антизапальної відповіді з метою пришвидшення одужання, зниження можливості швидкого прогресування із розвитком ускладнень та досягнення тривалої ремісії патологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрагамович О. О. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 4 (12). – С. 56-64.
2. Демиденко Г. В. Імунозапалення, ендотеліальна дисфункція як фактори високого кардіометаболічного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією / Г. В. Демиденко // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – № 10/3 (15). – С. 20-24.
3. Железнякова Н. М. Реактанты острой фазы воспаления и цитокиновый каскад у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим панкреатитом / Н. М. Железнякова, Е. В. Гопций, И. И. Зеленая // Завадские чтения: материалы IX научно-практической конференции молодых учёных с международным участием, Ростов-на-Дону, 22 марта 2014 г. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 87-88.
4. Журавльова Л. В. Роль адипоцитокінів у ремоделюванні підщлункової залози при хронічному панкреатиті / Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова // Гастроентерологія. – 2015. – № 2 (56). – С. 73-80.
5. Зіневич Я. В. Динаміка вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний холецистит / Я. В. Зіневич, О. М. Гиріна, О. І Гетьман // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 46-48.
6. Ковальова О. М. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О. М. Ковальова, Т. М. Амбросова, Т. В. Ащеулова та ін. – Харків: Планета-принт, 2014. – 165 с.
7. Крилова О. О. Особливості імунного статусу у хворих на хронічний панкреатит / О. О. Крилова, В. Є. Кудрявцева, Б. Ф. Шевченко, В. М. Ратчик // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 76-80.



8. Кулішов С. К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4 (60) - VII/VIII. – С. 53-55.
9. Никитин В. А. Роль системного запалення в розвитку коморбидності при хронічній обструктивній хворобі легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильєва, Е. М. Толстух, А. С. Ноговиціна // Туберкулез і хвороби легких. – 2017. – № 95 (6). – С. 61-65.
10. Склярів Є. Я. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином / Є. Я. Склярів, О. М. Бочар // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – С. 162-165.

REFERENCES

1. Abrahamovych O. O. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia pershe) / O. O. Abrahamovych, O. P. Faiura, U. O. Abrahamovych // Lvivskyi klinichniy visnyk. – 2015. – № 4 (12). – S. 56-64. [In Ukrainian].
2. Demydenko H. V. Imunozapalennia, endotelialna dysfunksiia yak faktory vysokoho kardiometalichnoho ryzyku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z dyshlikiemieiu / H. V. Demydenko // Scientific Journal. [In Ukrainian].
3. Zhelezniakova N. M. Reaktanty ostroj fazy vospalenija i citokinovij kaskad u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih i hronicheskim pankreatitom / N. M. Zhelezniakova, E. V. Gopcij, I. I. Zelenaja // Zavadskie chtenija: materialy IX nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchjonyh s mezhdunarodnym uchastiem, Rostov-na-Donu, 22 marta 2014 g. – Rostov-na-Donu, 2014. – S. 87-88. [In Russian].
4. Zhuravlova L. V. Rol adypotsytokiniv u remodeliuvanni pidshchlunkovoi zalozy pry khronichnomu pankreatyti / L. V. Zhuravlova, Yu. O. Shekhovtsova // Hastroenterolohiia. – 2015. – № 2 (56). – S. 73-80. [In Ukrainian].
5. Zinevych Ya. V. Dynamika vmistu prozapalnykh ta protyzapalnykh tsytokiniv u khvorykh na hipertonichnu khvorobu ta khronichniy kholetsystyt / Ya. V. Zinevych, O. M. Hyrina, O. I. Hetman // Suchasna hastroenterolohiia. – 2011. – № 2 (58). – S. 46-48. [In Ukrainian].
6. Kovalova O. M. Biomarkery kardiovaskuliarnoho ryzyku pry arterialnii hipertenzii / O. M. Kovalova, T. M. Ambrosova, T. V. Ashcheulova ta in. – Kharkiv: Planeta-ptynt, 2014. – 165 s. [In Ukrainian].
7. Krylova O. O. Osoblyvosti imunnoho statusu u khvorykh na khronichniy pankreatyt / O. O. Krylova, V. Ye. Kudriavtseva, B. F. Shevchenko, V. M. Ratchyk // Svit medytsyny ta biolohii. – 2010. – № 4. – S. 76-80. [In Ukrainian].
8. Kulishov S. K. Znachennia prozapalnykh faktoriv dlia uskladnenoho perebihu hipertoničnoi khvoroby / S. K. Kulishov, Ye. O. Vorobiov, L. V. Solomatina // Ukr. med. chasopys. – 2007. – № 4 (60) - VII/VIII. – С. 53-55. [In Ukrainian].
9. Nikitin V. A. Rol' sistemnogo vospalenija v razvitii komorbidnosti pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih / V. A. Nikitin, L. V. Vasil'eva, E. M. Tolstykh, A. S. Nogovicyna // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2017. – № 95 (6). – S. 61-65. [In Russian].
10. Skliarov Ye. Ya. Riven interleikinu-6 u patsiientiv z esentsialnoiu hipertenziieiu u poiednanni z ozhyrinniam pry pryznachenni telmisartanu abo olmesartanu v kompleksnii terapii z atorvastatynom / Ye. Ya. Skliarov, O. M. Bochar // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – S. 162-165. [In Ukrainian].

Отримано 10.05.2019.



УДК 618.3:616.12-008.331.1-039.71

DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.18-21

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Бисага Н. Ю., Корчинська О. О., Гецько Н. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Успіхи в ранній діагностиці і профілактиці прогресу преєклампсії залежать від розширення існуючих уявлень про патогенез цієї патології. Згідно з найбільш визнаною гіпотезою, причиною розвитку ПЕ під час вагітності є порушення процесів ремоделювання спіральних артерій у ранні терміни гестації.

Мета дослідження. Узагальнення сучасних даних про діагностику преєклампсії у вагітних жінок групи високого ризику.

Матеріали та методи. Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення клініко-біохімічних предикторів розвитку преєклампсії.

Результати досліджень. Гіпертензивні порушення при вагітності складають головну причину перинатальної захворюваності і смертності, зокрема, через відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, стимульованих передчасних пологів або кесаревого розтину при спробі зупинити прогресування захворювання. Із точки зору сучасних уявлень про патогенез преєклампсії, найбільш перспективними є біохімічні маркери. Перевагу віддають неінвазивним або малоінвазивним біомаркерам периферичної крові та сечі. У даний час у літературі існують дані про роль NO в патогенезі ПЕ. Низка авторів виявили зменшення концентрації нітратів і нітритів у сироватці крові вагітних із ПЕ, порівняно з такою ж кількістю жінок із нормальним перебігом вагітності.

Висновки. Необхідно враховувати, що преєклампсія – це мультифакторіальна патологія, тому існує необхідність у виробленні стратегії і проведенні великомасштабних багатоцентрових досліджень, із урахуванням різних ризиків розвитку преєклампсії, факторів екологічної обстановки для визначення діагностичної та прогностичної цінності різних маркерів, для виявлення найбільш значущого комплексу маркерів преєклампсії з метою використання у клінічній практиці.

Modern possibilities of preeclampsia diagnosis in pregnant women at high risk group

Bysaha N.Y., Korchynska O.O., Hetsko N.V.

Abstract. *Introduction.* Advances in early diagnosis and prevention of progress of preeclampsia depend on the expansion of existing perceptions about the pathogenesis of this pathology. According to the most accepted hypothesis, the reason for the development of PE during pregnancy is a violation of the process of remodeling spiral arteries in early gestational periods.

The aim of the study. Generalization of modern data on the diagnosis of preeclampsia in pregnant women of high-risk groups.

Materials and methods of research. Study of foreign and domestic literature sources over the past 10 years to identify clinical and biochemical predictors of preeclampsia.

Research results and their discussion. Hypertension disorders in pregnancy are the main cause of perinatal morbidity and mortality, in particular, due to placental abnormalities, fetal delay, stimulated premature birth or cesarean section in an attempt to stop the progression of the disease. From the point of view of modern ideas about the pathogenesis of preeclampsia, biochemical markers are the most promising. The advantage is given to non-invasive or least invasive biomarkers of peripheral blood and urine. Currently, literature has data on the role of NO in the pathogenesis of PE. Several authors found a decrease in the concentration of nitrates and nitrites in serum of pregnant women with PE, compared to the same number of women with normal pregnancy.

Conclusions: it is necessary to consider that preeclampsia is a multifactorial pathology, therefore, there is a need for developing a strategy and conducting large-scale multicenter studies, taking into account the various risks of preeclampsia, environmental factors for determining the diagnostic and predictive value of different markers, in order to identify the most significant complex of markers of preeclampsia in order to use in clinical practice.

Вступ

Успіхи в ранній діагностиці і профілактиці прогресу прееклампсії залежать від розширення існуючих уявлень про патогенез цієї патології. Згідно з найбільш визнаною гіпотезою, причиною розвитку ПЕ під час вагітності є порушення процесів ремоделювання спіральних артерій у ранні терміни гестації [1, 2, 3]. Унаслідок аномальної плацентації і порушення перфузії у плаценті вивільняються чинники, що викликають поширену ендотеліальну дисфункцію і синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), що призводять до поліорганної недостатності [4, 5, 6]. Намагаючись оцінити значення гіпертензивних ускладнень при вагітності, слід розуміти, що ці порушення є частиною синдрому. Визначальні симптоми – підвищений артеріальний тиск і втрата білка з сечею – можуть бути викликані або самою вагітністю (гіпертензія без протеїнурії, прееклампсія та еклампсія з протеїнурією), або різними станами, що не відносяться до вагітності, але збіглися з нею (есенціальна гіпертензія або захворювання нирок), або їх поєднанням.

Мета дослідження

Узагальнення сучасних даних про діагностику прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику.

Матеріали та методи

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення клініко-біохімічних предикторів розвитку прееклампсії.

Результати досліджень

Викликані вагітністю гіпертензивні порушення мають не тільки загальний характер, але і часто стають однією з причин материнської захворюваності та смертності як в індустріально розвинених, так і в країнах, що розвиваються [3]. Найбільш загальною першопричиною смерті при цьому вважають крововилив у головний мозок. Гіпертензивні порушення при вагітності складають головну причину перинатальної захворюваності і смертності, зокрема, через відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, стимульованих передчасних пологів або кесаревого розтину при спробі зупинити прогресування захворювання [4]. Згідно з даними літератури [7], порушення нормальної мікрофлори генітального тракту, що на-

віль безсимптомно перебігають, грають значну роль в активації прозапальних цитокінів, призводять до порушень системи гемостазу й імунітету, що є тригерним моментом у розвитку акушерських ускладнень, у тому числі ПЕ [4, 6, 8]. Із точки зору сучасних уявлень про патогенез прееклампсії, найбільш перспективними є біохімічні маркери. Перевагу віддають неінвазивним або малоінвазивним біомаркерам периферичної крові та сечі. У даний час у літературі існують дані про роль NO в патогенезі ПЕ. Низка авторів виявили зменшення концентрації нітратів і нітритів у сироватці крові вагітних із ПЕ, у порівнянні з такою ж кількістю жінок із нормальним перебігом вагітності [9, 10]. Предметом великомасштабних досліджень стали маркери, що відносяться до групи факторів ангиогенезу [6, 7]. Процеси ангиогенезу під час вагітності є результатом складної взаємодії між проангіогенними факторами, судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), плацентарним фактором росту (PlGF) і рецепторами VEGF – VEGFR-1 (також називають *fms-like tyrosine kinase – flt-1*) і VEGFR-2 [8]. Наступним за діагностичною цінністю вважають розчинний ендоглін (sEng), який є ко-рецептором трансформуючого фактора росту (TGF- β 1). Експресія TGF- β 1 значно підвищена на клітинних мембранах судинного ендотелію і синцитіотрофобласта [11], у той час як sEng функціонує як модулятор передачі сигналів для TGF- β 1, беручи участь у процесах ангиогенезу та регулювання судинного тону. Особливе значення в розвитку судинного спазму при ПЕ має дисбаланс співвідношення простагландинів (класи E і F, що володіють протилежними властивостями), тромбоксану (A2) і простацикліну. До маркерів прееклампсії плацентарного походження відносять плацентарний білок 13 (PP13, *galectin-13*). Припускають, що PP13 забезпечує спеціальні гемостатичні й імунобіологічні функції у плодово-материнському комплексі.

Сучасні знання про патогенез прееклампсії (ПЕ) дозволяють розглядати це ускладнення вагітності як синдром дизадаптації. Численні наукові розробки свідчать про участь у формуванні каскаду «порочних кіл» практично усіх систем жіночого організму, що клінічно проявляється поліорганною та полісистемною функціональною недостатністю [1, 6]. Незважаючи на удавану очевидність участі центральних регуляторних механізмів організму у виникненні та підтримці патогенетичних ланок



ПЕ, на клінічно апробовану ефективність застосування лікувально-охоронного режиму в його різноманітних проявах, відомостей про особливості психоемоційного статусу та реакцій вагітних при ПЕ напрочуд мало [7]. Дотепер не відомо, чи існують психоемоційні особливості особистості, які зумовлюють дизадаптацію. Попередні дослідження продемонстрували наявність змін психічного стану у 70% обстежених вагітних та породіль [8], визначено особливості психологічного стану жінок, вагітність у яких ускладнилась прееклампсією [9]. Однак дотепер не відомо, як змінюються психоемоційні характеристики особистості впродовж фізіологічної та ускладненої вагітності. Одночасно клінічна практика свідчить про те, що психологічний та емоційний стан пацієнток нерідко стає значущим чинником у перебігу захворювань та в ефективності проведеного лікування.

Патофізіологічні зміни виникають відразу в декількох органах та системах, що свідчить про розвиток при гестозі проявів поліорганної дисфункції. Вивчення механізмів формування поліорганної недостатності останнім часом сприяло визнанню концепції розвитку системної запальної реакції (СЗР), одним із наслідків якої є розвиток у вагітних прееклампсії [10, 11].

Не остаточно визначено роль окису азоту (NO) при розвитку прееклампсії. Відомо, що NO не лише є могутнім вазодилататором та інгібітором агрегації тромбоцитів, але й регулює кровоплин у плаценті. Передбачалося, що дефіцит NO може пояснити багато чого з особливостей патофізіології гестозу. Однак, з'ясувалося, що при прееклампсії характерним зрушенням є збільшення синтезу NO ендотеліальними клітинами судин плаценти [9, 10]. Відомо, що збільшення продукції NO може відбуватися при індукції NO-синтетази прозапальними цитокінами [10]. Отже, посилення синтезу NO при розвитку гестозу є доказом активації СЗР. Разом із тим, NO також може взаємодіяти із супероксид-аніоном, утворювати пероксинітрит-аніон, що є довгодіючим оксидантом із вираженим пошкоджуючим ефектом. Значну роль в ураженні ендотелію внаслідок ішемії плаценти відводять дисбалансу між

окислюванням і механізмами антиокислювання, а також збільшеній продукції вільних радикалів та еластази активованими нейтрофілами й лімфоїдними клітинами в децидуальній оболонці за участю імуногенних механізмів.

Висновки

У результаті проведеного аналізу даних літератури можна дійти висновку, що, незважаючи на існування безлічі різних потенційних маркерів скринінгу і прогнозу прееклампсії, надійність цих маркерів для прееклампсії неоднозначна. Крім того, необхідно врахувати, що прееклампсія – це мультифакторіальна патологія, тому існує необхідність у виробленні стратегії і проведенні великомасштабних багатоцентрових досліджень, із урахуванням різних ризиків розвитку прееклампсії, факторів екологічної обстановки для визначення діагностичної та прогностичної цінності різних маркерів, для виявлення найбільш значущого комплексу маркерів прееклампсії з метою використання у клінічній практиці.

Таким чином, у літературі на даний момент є переконливі дані, що доводять роль ендотеліальних біологічно активних речовин в патогенезі ПЕ, що дає можливість використовувати їх в як маркери розвитку ПЕ на доклінічній стадії в ранні терміни вагітності. Раннє прогнозування розвитку ПЕ дозволить проводити ефективну профілактику цього грізного ускладнення вагітності.

ПЕ є кінцевим клінічним проявом різних за своїм походженням розладів вагітності. Дані біологічних, клінічних та епідеміологічних досліджень підтверджують точку зору про наявність двох різних фенотипічних проявів ПЕ: рання, або плацентарна, і пізня, або материнського походження, що необхідно врахувати як клініцистам, так і вченим. Молекулярна медицина незабаром здатна надати вагомі докази існування біомаркерів ПЕ.

Перспективи подальших досліджень – це продовження пошуку нових доступних високоінформативних патогенетичних біомаркерів, які оцінюють імовірність розвитку ПЕ на ранніх етапах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект "Мать и дитя". М.: ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова"; Минздравсоцразвития России; Институт Здоровья семьи; 2012. 44 с.



2. Нагорная В.Ф. Патологическое акушерство (клинические лекции). Нежин: Гидромакс; 2008: 90-126.
3. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on them. *Placenta* 2009; 30 (Suppl. A): S32-S37.
4. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с.
5. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376:631-44.
6. Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. М.: МИА; 2011. 1056 с.
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. 536 с.
8. Вереина Н.К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Челябинск; 2012. 46 с.
9. Levine R.J., Vatten L.J., Horowitz G.L., et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based stud. *BMJ* 2009. 17: 339:b4336.
10. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F., et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21: 41-52.
11. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziane N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 1703-9.

REFERENCES

1. Klynycheskyi protokol. (2012). Hypertenzyia vo vremia beremennosti. Preэklampsyia. Эklampsyia: proэkt "Mat y dytia". [Hypertension during pregnancy. Pre-eclampsia. Eclampsia: Mother and Child Project]. М.: FHBV "Nauchnyi tsentr akusherstva, hynekolohyy y perynatolohyy ym. akademyka V.Y. Kulakova"; Mynzdravsotsrazvytyia Rossyy; Ynstytut Zdorovia semy.
2. Nahornaia V.F. (2008). Patolohycheskoe akusherstvo (klynycheskye lektsyy). [Pathological obstetrics (clinical lectures)]. Nezhyn: Hydromaks - Nezhin: Gidromaks, 90-126 [in Russian].
3. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on them. *Placenta* 2009; 30 (Suppl. A): S32-S37.
4. Ailamazian Э.К., Mozghovaia E.V. (2008). Hestoz: teoriya y praktyka. [Preeclampsia: Theory and Practice]. М.: MEDpress-ynform.
5. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376:631-44.
6. Makatsaryia A.D., red. (2011). Trombohemorrhaycheskye oslozhneniya v akushersko-hynekolohycheskoi praktyke: Rukovodstvo dlia vrachei. [Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guide for physicians]. М.: MYA.
7. Sydelnykova V.M., Sukhykh H.T. (2010). Nevyynashyvanye beremennosti: Rukovodstvo dlia praktykuiushchykh vrachei. [Miscarriage: A Guide for Practitioners]. М.: MYA.
8. Vereyna N.K. (2012). Rol zabolevanyi vnutrennykh orhanov, faktorov trombotycheskoho ryska y sostoianiya hemostaza v razvytyi oslozhnenyi beremennosti, assotsyurovannykh s trombofilyei [The role of internal diseases, thrombotic risk factors and the state of hemostasis in the development of pregnancy complications associated with thrombophilia]. Avtoref. dys. ... d-ra med. nauk Cheliabynsk.
9. Levine R.J., Vatten L.J., Horowitz G.L., et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based stud. *BMJ* 2009. 17: 339:b4336.
10. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F., et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21: 41-52.
11. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziane N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 1703-9.



УДК 616.61-006.6-06:616.146.2-005.6]-089.16-089.848

DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.22-28

АЛГОРИТМ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ З ПУХЛИННИМ ТРОМБОЗОМ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

Бойко С.О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Характерною рисою нирково-клітинного раку (НКР) є його схильність до внутрішньовенозного поширення по просвіту ниркової вени (НВ) у нижню порожнисту вену (НПВ) і аж до правого передсердя, що трапляється в 4-14% випадків. Єдиним ефективним методом лікування даної когорти хворих є хірургічний метод.

Мета дослідження. Розробити алгоритм хірургічного лікування НКР із пухлинним тромбозом НПВ.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати хірургічного лікування 127 пацієнтів із пухлинним тромбозом НПВ 0-IV рівнів. Усі хворі прооперовані з лапаротомного доступу. Нефректомія з видаленням ниркової вени на рівні НПВ виконана у 50 (39,4%), нефректомія з тромбектомією з НПВ – у 51 (40,2%), нефректомія з тромбектомією з НПВ, резекцією НПВ – у 21 (16,5%), нефректомія з тромбектомією з НПВ, циркулярною резекцією НПВ та наступним протезуванням – у 3 (2,4%), паліативна нефректомія – у 2 (1,6%) хворих. У 41 (32,3%) пацієнта була застосована парціальній апаратній кавалікації нижче та вище ниркових вен за власною методикою.

Результати досліджень. У жодному з випадків ми не спостерігали інтра- чи післяопераційної тромбоемболії легеневої артерії або інтраопераційної смертності. Померла 1 (0,8%) хвора в післяопераційному періоді від гострого порушення мозкового кровообігу. У 125 (98,4%) хворих була збережена або відновлена прохідність НПВ. Три протези НПВ прохідні через 12 місяців після операції. Загальна п'ятирічна виживаність усіх хворих склала 38,4%.

Висновки. Послідовність та об'єм хірургічного втручання у хворих із раком нирки з пухлинним тромбозом НПВ залежить від боку ураженої пухлиною нирки, рівня поширення пухлинного тромбу по НПВ, характеру пухлинної інвазії НПВ, наявності супутнього геморагічного тромбу в клубовому сегменті НПВ.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, пухлинний тромб, нижня порожниста вена, хірургічне лікування, кавалікація

Algorithm of surgical treatment of renal cell carcinoma with the tumour thrombosis of inferior vena cava

Boiko S.O.

Abstract. *Introduction.* The characteristic feature of renal cell carcinoma (RCC) is its propensity to intravascular extension in the lumen or the renal vein in the inferior vena cava (IVC) and up to the right atrium that occurs in 4-14%. The surgical method is the only effective method of treating this cohort of patients.

The aim of the study. Develop an algorithm for surgical treatment of RCC with tumorous thrombosis of IVC.

Material and methods. The analysed results of surgical treatment are 127 patients with RCC and level 0-IV tumour thrombosis of IVC. All patients are operated from laparotomy. A nephrectomy with total remove out of renal vein at the level of IVC is was used in 50 (39,4%), nephrectomy with a thrombectomy from IVC – in 51 (40,2%), nephrectomy with a thrombectomy from IVC and resection of the IVC – in 21 (16,5%), nephrectomy with a thrombectomy from IVC and circular resection of the IVC and IVC prosthesis – in 3 (2,4%), palliative nephrectomy – in 2 (1,6%) patients. In a 41 (32,3%) patient was used partial cavaplication below and above renal veins on own methodology.

Results. In none of cases we looked after intra- or postoperative thromboembolism of pulmonary artery or intraoperative death rate. Died 1 (0,8%) patient in a postoperative period from acute deflection of cerebral circulation of blood. In 125 (98,4%) patients there was the preserved IVC blood flow. Three IVC prostheses were patent 12 months after the surgery. Five-year overall survival of all patients was 38.4%.

Conclusion. A sequence and volume of surgical treatment of patients with the renal cancer with the tumour thrombosis of IVC depends on the side localization tumor of kidney, level tumour thrombosis IVC, to character of tumour invasion of IVC, presence of concomitant hemorrhagic thrombus in the iliac segment of IVC.

Key words: renal cell carcinoma, tumor thrombus, inferior vena cava, surgical treatment, cavaplication



Вступ

Характерною рисою нирково-клітинного раку (НКТ) є його схильність до внутрішньовенозного поширення по просвіту ниркової вени (НВ) у нижню порожнисту вену (НПВ) і аж до правого передсердя, що трапляється у 4-14% випадків [2, 5-7]. Єдиним ефективним методом лікування даної когорти хворих є хірургічний метод. Проте на сьогодні чітко не визначені тактика і об'єм хірургічного втручання при різних ситуаціях. Дискутабельними залишаються питання стосовно першочерговості перев'язування ниркової артерії, різних варіантів резекції НПВ та її реконструкції, радикалізму операції, виконання симультанних операцій, лікувальної тактики при наявності супутнього венозного геморагічного тромбу, засобів профілактики тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Мета дослідження

Розробити алгоритм хірургічного лікування НКТ із пухлинним тромбозом НПВ.

Матеріали та методи

У дослідження включено 127 пацієнтів із НКТ, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ. Усі хворі були піддані хірургічному лікуванню у Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А. Новака у період з 2005 по 2018 рр. Вік пацієнтів – від 30 до 79 років, при середньому – $56,9 \pm 9,8$ року. Чоловіків було 83 (65,4%), жінок – 44 (34,6%). Рак правої нирки діагностовано у 85 (66,9%) хворих, лівої нирки – у 42 (33,1%). Розміри пухлини в одному найбільшому вимірі становили в середньому $8,6 \pm 0,9$ см (від 5,8 см до 20,3 см). Множинні пухлинні вогнища виявлено у 31 (24,4%) випадку. Довжина венозних пухлинних тромбів коливалася в межах від 1,3 см до 16,8 см (в середньому $9,8 \pm 0,9$ см), а ширина – від 0,7 см до 4,5 см (в середньому $2,3 \pm 0,3$ см). Згідно зі стадіюванням, розподіл пацієнтів був таким: Т3а виявлено у 50 (39,4%), Т3b – у 71 (55,9%), Т3с – у 6 (4,7%) випадках. Рівні поширення пухлинного тромбу по НПВ визначені за класифікацію клініки Мауо [7]: 0 рівень діагностовано у 50 (39,4%), I рівень – у 26 (20,5%), II рівень – у 27 (21,2%), III рівень – у 18 (14,2%) і IV рівень – у 6 (4,7%) пацієнтів. У 9 (7,1%) пацієнтів мав місце супутній ілеофеморальний тромбоз із поширенням на НПВ. Віддалені метастази у легені діагностовано у 6 (4,7%), а контрлатеральну надниркову залозу – у 2 (1,6%) хворих. Оклюзійний характер тромбу з повним блоком кровотоку по нирковій чи ниж-

ній порожнистій венах виявлено у 53 (41,7%) випадках, причому в 100% при тромбозі НВ і лише у 3,9% при тромбозі НПВ. Неоклюзійний характер тромбу виявлено у 74 (58,3%) пацієнтів, у яких був I-IV рівні тромбозу НПВ, що в загальному склало 96,1% випадків.

Усі пацієнти були прооперовані з лапаротомного доступу в одній з наступних модифікацій: розширена серединна лапаротомія – у 42 (33,1%), двобічний підребровий доступ за типом “шеврон” – у 70 (55,1%), двобічний підребровий доступ за типом “мерседес” – у 15 (11,8%) випадках. Під час операції використовували загальнохірургічні та судинні інструменти. Методи допоміжного і штучного кровообігу, що включають кардіо-пульмонарне шунтування, зупинку циркуляції і системну гіпотермію не використовували.

Хворим були виконані такі види операцій: нефректомія з видаленням ниркової вени на рівні НПВ – у 50 (39,4%), нефректомія з тромбектомією з НПВ – у 51 (40,2%), нефректомія з тромбектомією з НПВ, резекцією НПВ – у 21 (16,5%), нефректомія з тромбектомією з НПВ, циркулярною резекцією НПВ та наступним протезуванням – у 3 (2,4%), паліативна нефректомія – у 2 (1,6%) хворих. Одним із різновидів, які доповнювали хірургічне лікування у 41 (32,3%) пацієнта, було застосування парціальної апаратної каваплекції за власною методикою [1]. У 11 (8,7%) хворих були виконані симультанні операції.

Незалежно від боку ураженої пухлиною нирки, операцію розпочинали у правих відділах черевної порожнини та заочеревинного простору для здійснення першочергового контролю за НПВ. Таким чином, перший етап операції складався з мобілізації сліпої, висхідної кишки, печінкового згину ободової кишки по правому приободовокишковому каналу – прийом Каттеля-Брааша. При даному етапі забезпечувався доступ до правого заочеревинного простору. Другий етап – мобілізація дванадцятипалої кишки за Кохером, у результаті чого здійснюється вихід на НПВ, ниркові судини, аорту. Третій етап – мобілізація НПВ, ниркових вен із накладанням трьох турнікетів (вище та нижче пухлинного тромбу та контрлатеральну НВ). Залежно від рівня поширення пухлинного тромбу по НПВ та наявності різних варіантів вrostання тромбу в стінку НПВ, даний етап операції відрізнявся деякими доповненнями.

У 47 (37%) хворих із 0 та I рівнями пухлинного тромбозу НПВ при пухлині правої



нирки після виконання третього етапу накладали судинний затискач Сатинського по правому краю НПВ із наступним відсіканням правої НВ на рівні впадіння у НПВ (IV етап). Стінку НПВ ушивали безперервним швом синтетичним матеріалом що не розсмоктується – пролен 4/0 чи 5/0 (рис. 1). Праву ниркову артерію перев'язували після або до відсічен-

ня правої НВ залежно від об'єму місцевого поширення пухлини та можливості ідентифікації ниркової артерії. П'ятий етап – мобілізація правої нирки по бічному, задньому, верхньому та нижньому краях із перев'язуванням та відсіченням правого сечоводу. У деяких випадках доводилось перев'язувати та пересікати праву гонадну вену.

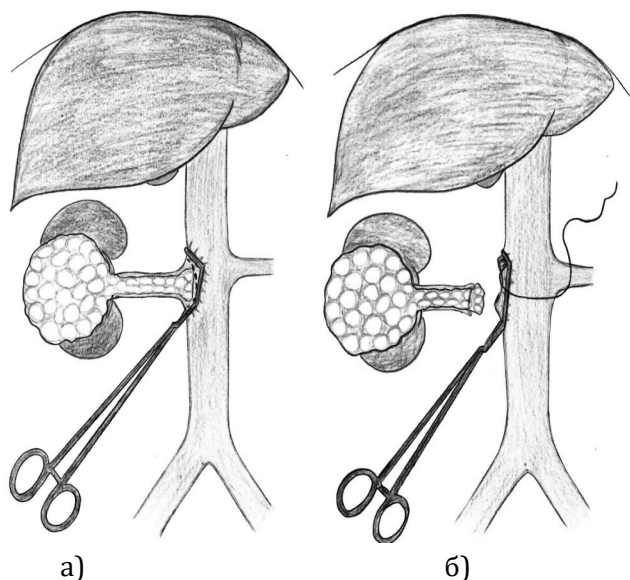


Рис. 1. Етап тромбектомії та правобічної нефректомії при 0-I рівнях пухлинного тромбозу НПВ: а, б – схема накладання судинного затискача та ушивання стінки НПВ при раковій правій нирки з 0-I рівнями пухлинного тромбозу НПВ; в – стан після відсічення правої ниркової вени та ушивання стінки НПВ (інтраопераційне фото)

При ураженні пухлиною лівої нирки та 0-I рівнях пухлинного тромбозу НПВ у 29 (22,8%) пацієнтів накладали судинний затискач Сатинського по лівому краю НПВ із наступним відсіканням лівої НВ на рівні впадіння у НПВ

(IV етап). Стінку НПВ ушивали безперервним швом синтетичним матеріалом, що не розсмоктується, – пролен 4/0 чи 5/0 (рис. 2). Ліву ниркову артерію перев'язували після відсічення лівої НВ.

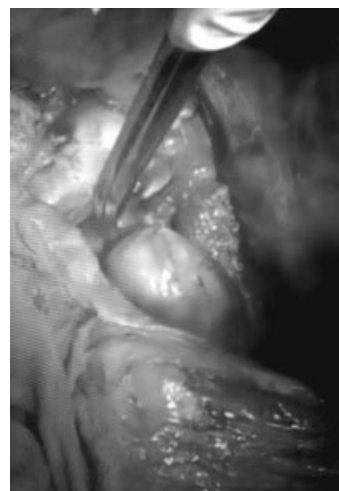
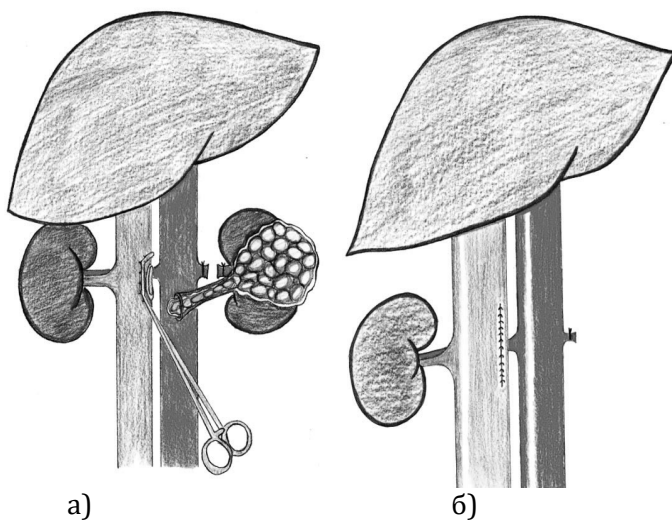


Рис. 2. Етап тромбектомії та лівобічної нефректомії при 0-I рівнях пухлинного тромбозу НПВ: а, б – схема накладання судинного затискача та ушивання стінки НПВ при раковій лівій нирки з 0-I рівнями пухлинного тромбозу НПВ; в – проведення кулки лівої ниркової вени через брижовий тунель на бік лівої нирки (інтраопераційне фото)



П'ятий етап – мобілізація лівих відділів черевної порожнини та заочеревинного простору – прийом Метокса (по лівому приободовокишковому каналу мобілізували низхідну ободову кишку, селезінковий згин ободової кишки), який доповнювали мобілізацією селезінки та хвоста підшлункової залози. Ліву нирку мобілізували по медіальному, латеральному, передньому, задньому, верхньому та нижньому краях. При цьому, ідентифікували, перев'язували та перетинали вену лівого наднирника, ліву гонадну вену та інші венозні судини, які впадали в ліву ниркову вену. Лівий сечовід перев'язували та перетинали на рівні перехресту з лівими загальними клубовими судинами.

При II рівні пухлинного тромбозу НПВ у 27 (21,2%) хворих під час третього етапу виконували мобілізацію НПВ у напрямку до головних печінкових вен у залежності від протяжності тромбу. У частини пацієнтів довелося виконати перев'язування коротких печінкових вен, що полегшило здійснити контроль за верхньою межею тромбу. Каватомію починали з ділянки впадіння у НПВ правої чи лівої ниркових вен у залежності від боку ураженої пухлиною нирки. Пухлинний тромб видаляли, у випадку інвазії в стінку НПВ виконували резекцію стінки останньої. Праву чи ліву ниркові вени відсікали і видаляли за описаною вище методикою. Після чого виконували п'ятий етап операції в залежності від боку ураженої пухлиною нирки.

У 18 (14,2%) пацієнтів із III рівнем пухлинного тромбозу НПВ та в 6 (4,7%) хворих із IV рівнем пухлинного тромбозу НПВ третій етап операції передбачав виконання мобілізації печінки. Для цього розтинали зв'язковий апарат печінки, який представле-

ний круглою, правою трикутною, вінцевою і серпоподібною зв'язками. Виявлені додаткові короткі печінкові вени в ділянці правої і хвостатої часток перетинали між накладеними лігатурами. Після цього здійснювали ротацію печінки ліворуч – методика “piggyback” мобілізації. При III рівні пухлинного тромбозу НПВ у 94,4% випадків нам вдалося виконати пальцеве зміщення тромбу нижче головних печінкових вен, після чого затискали верхній турнікет або накладали судинний затискач над верхівкою зсунутого тромбу. За умов повного контролю над НПВ та верхівкою тромбу здійснювали тромбектомію з НПВ.

У 18 (14,2%) пацієнтів із III-IV рівнями пухлинного тромбозу НПВ застосовували маневр Pringle шляхом накладання затискача Сатинського на гепатодуоденальну зв'язку. Зменшення печінки в розмірах за рахунок припинення притоку венозної крові дозволило виконати “piggyback” мобілізації печінки та забезпечило доступ до НПВ.

При IV рівні пухлинного тромбозу НПВ у 6 випадках виконували трансдіафрагмовий доступ до інтраперикардіального відділу НПВ. У 4 із них (66,7%) вдалося змістити верхівку тромбу нижче головних печінкових вен і виконати каватромбектомію.

При виявленні інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ виконували різні варіанти її резекції (рис. 3). У 21 (16,5%) хворого виконано резекцію стінки НПВ із наступним ушиванням її стінки та збереженням прохідності. У цих пацієнтів кінцеве передбачуване звуження просвіту НПВ після резекції стінки не перевищувало 1/3 її діаметра. У 3 (2,4%) пацієнтів виконана циркулярна резекція НПВ із наступним її протезуванням.

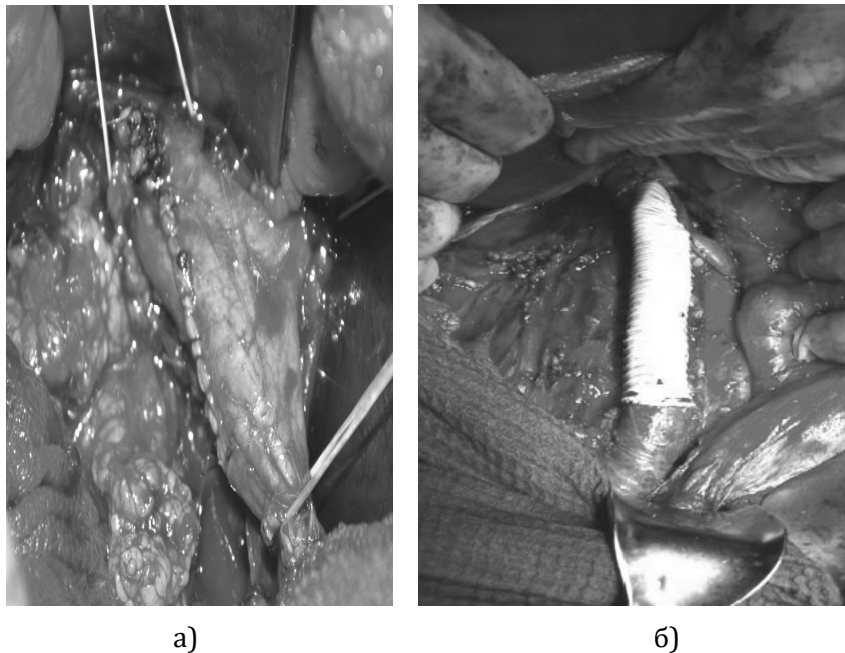


Рис. 3. Правобічна нефректомія, тромбектомія (інтраопераційне фото): а – ушивання стінки НПВ при збереженні 2/3 її окілу; б – циркулярна резекція НПВ при інвазії тромбу більш ніж на 50% її окілу з наступним протезуванням інтра- та інфраренального відділу НПВ політетрафторетиленовим протезом

У 41 (32,3%) хворого була виконана парціальна кавалікація апаратом УКБ-25 (рис. 4.). Причому в 24 (58,5%) із них вона виконана нижче ниркових вен, а у 17 (41,4%) – вище ниркових вен. Показами для кавалікації були: наявність супутнього справжнього масивного низхідного тромбозу клубових вен; наявність пухких тром-

бів НПВ схильних до фрагментації; відкриття видалення протяжних ретропечінкових чи наддіафрагмових тромбів НПВ; видалення протяжних фіксованих тромбів НПВ, що супроводжується висіченням стінки чи значним ушкодженням інтими нижньої порожнистої вени; наявність фрагментованих тромбів НПВ.

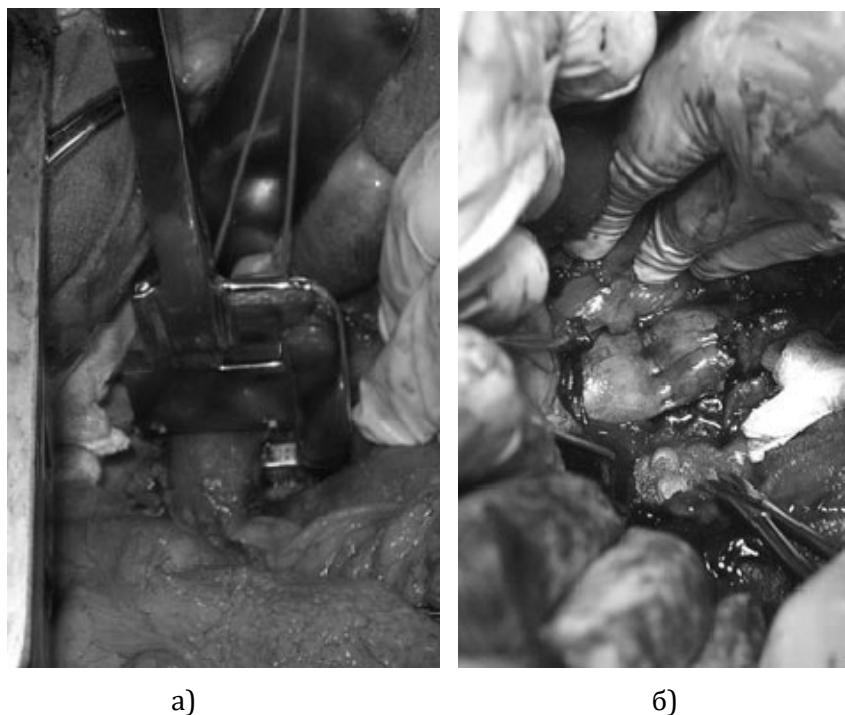


Рис. 4. Парціальна апаратна кавалікація в інфраренальному відділі НПВ (інтраопераційне фото): а – накладання апарату УКБ-25 на НПВ; б – сформовані канали в НПВ після кавалікації



Усі пацієнти отримували в післяопераційному періоді фракціоновані гепарини чи непрямі антикоагулянти під контролем коагулограми.

Результати досліджень

Середня тривалість операції становила 190 хв при медіані 140-330 хв. Середній об'єм крововтрати склав 1820 мл при медіані 580-3500 мл. У 3 (2,4%) хворих була виконана спленектомія у зв'язку з її інтраопераційним ушкодженням. У 2 (1,6%) пацієнтів із IV рівнем пухлинного тромбозу НПВ та протяжною інвазією стінки НПВ аж до наддіафрагмового рівня при повній неможливості зміщення тромбу, тромбектомія не виконувалась, і ми обмежились лише паліативною нефректомією.

Ураження регіонарних лімфатичних вузлів підтверджено гістологічно у 23 (18,1%) випадках. У всіх пацієнтів в ураженій пухлиною нирці та пухлинному венозному тромбі верифіковано світлоклітинний варіант НКР.

У жодному з випадків ми не спостерігали інтра- чи післяопераційної ТЕЛА або інтраопераційної смертності. Померла 1 хвора в післяопераційному періоді від гострого порушення мозкового кровообігу (летальність склала 0,8%).

У 125 (98,4%) хворих була збережена або відновлена прохідність НПВ. При динамічному спостереженні за цими хворими не виявлено ознак хронічної венозної недостатності. У своїй практиці ми не застосовували варіантів перев'язки НПВ чи циркулярної резекції без відновлення прохідності НПВ, враховуючи, що у нашому дослідженні прохідність НПВ при I-IV рівнях її тромбозу зберігалася у 96,1% випадків.

Про можливість циркулярної резекції НПВ без відновлення її прохідності шляхом протезування чи навіть варіанту перев'язування лівої НВ при правобічній нефректомії повідомляє М.И. Давыдов і співавт. [4]. Автори пояснюють таку можливість у зв'язку з тривалим періодом обструкції, запустінням НПВ нижче тромбу та розвитком мережі венозних колатералей, які дублюють НПВ.

У 3 пацієнтів із синтетичними протезами НПВ не виявлено порушення прохідності НПВ і самого протезу через 12 міс після операції.

У 41 хворого, якому виконана парціальна апаратна каваплікація, не було зафіксовано статичної різниці у лінійній швидкості кровоплину в інфра- та супраренальному відділах НПВ ($25,3 \pm 1,5$ см/сек проти $24,8 \pm 1,4$ см/сек, при $P > 0,750$). Після парціальної апаратної каваплікації через 24 міс відбувається повне відновлення прохідності НПВ за рахунок прорізання скоб і зникнення утворених каналів. У 9 (7,1%) пацієнтів із супутнім низхідним геморагічним тромбозом клубових вен каваплікація стала надійним засобом профілактики ТЕЛА. Через 6 міс у цих хворих на фоні медикаментозної терапії з'явилися ознаки реканалізації.

На ефективність каваплікації у профілактиці ТЕЛА вказують М.И. Давыдов і співавт. [3]. Автори виконали плікацію інфраренального відділу НПВ у 14 (18,7%) хворих із низхідним геморагічним тромбом, який поширюється на клубові вени. Приводом для цього стала неможливість видалення всього геморагічного тромбу.

Загальна п'ятирічна виживаність усіх хворих склала 38,4%.

Висновки

Послідовність та об'єм хірургічного втручання у хворих із раком нирки з пухлинним тромбозом НПВ залежить від боку ураженої пухлиною нирки, рівня поширення пухлинного тромбу по НПВ, характеру пухлинної інвазії НПВ, наявності супутнього геморагічного тромбу в клубовому сегменті НПВ. Запорукою ефективного хірургічного лікування є адекватний лапаротомний доступ, мобілізація органів "en block" у правих та лівих відділах черевної порожнини, першочерговий контроль за нижніми та верхніми відділами НПВ і нирковими венами, застосування методики "piggyback" мобілізації печінки та маневра Pringle, повне видалення ниркової вени на боці ураження, різні варіанти резекції НПВ при пухлинній інвазії її стінки з наступним відновленням прохідності НПВ, парціальна апаратна каваплікація у окремої групи пацієнтів, як засіб профілактики ТЕЛА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко С.О. Покази до застосування парціальної апаратної каваплікації нижче та вище рівня ниркових вен під час хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени / С.О. Бойко // Клінічна хірургія. – 2018. – Т. 85, № 6.2 (червень). – С. 129 – 131.



2. Давыдов М.И. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2005. – № 2. – С. 8-15.
3. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым тромбозом / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, №2. – С. 15-25.
4. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова [и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, №1. – С. 27-36.
5. Щукин Д.В. Хирургия опухолевых тромбов нижней полой вены при раке почки / Д.В. Щукин, Ю.А. Илюхин. – Белгород: Белгородская областная типография, 2007. – 196 с.
6. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes / D. J. Parekh, M. S. Cookson, W. Chapman [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 173 (6). – P. 1897-1902.
7. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus / M. L. Blute, D. C. Leibovich, C. M. Lohse [et al.] // B. J. U. International. – 2004. – Vol. 94, № 1. – P. 33 – 41.

REFERENCES

1. Boiko, S.O. (2018). Pokazy do zastosuvannya partsialnoi aparatnoi kavaplikatsii nyzhche ta vyshche rivnia nyrkovykh ven pid chas khirurhichnoho likuvannya nyrkovo-klitynnoho raku, uskladnenoho pukhlynnym trombozom nyzhnoi porozhnystoi veny [Indications for the use of partial hardware cavaplication below and above the level of renal veins during surgical treatment of renal cell carcinoma complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava]. *Klinichna chirurhiia – Clinical surgery*, 85(6.2), 129 – 131 [in Ukrainian].
2. Davydov, M.I., & Matveev, V.B. (2005). Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom pochki s opuholevym trombozom pochechnoj i nizhnej poloj veny [Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombosis of rena vein and inferior vena cava]. *Onkourologija – Cancer Urology*, 2, 8-15 [In Russian].
3. Davydov, M.I., Matveev, V.B., Volkova, M.I., et al. (2018). Rezekcija nizhnej poloj veny u bol'nyh rakom pochki s massivnym opuholevym trombozom [Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis]. *Onkourologija – Cancer Urology*, 14(2), 15-25 [In Russian]. Retrieved from: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25>
4. Davydov, M.I., Matveev, V.B., Volkova, M.I., et al. (2017). Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom pochki s massivnoj opuholevoj invaziej nizhnej poloj veny [Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava]. *Onkourologija. – Cancer Urology*, 13(1), 27-36 [In Russian]. Retrieved from: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/644/621>. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36>
5. Shhukin, D.V., & Iljuhin, Ju.A. (2007). Hirurgija opuholevyh trombov nizhnej poloj veny pri rake pochki [Surgery of tumor thrombus of the inferior vena cava in renal cancer]. Belgorod, Russia, Belgorodskaja oblastnaja tipografija [In Russian].
6. Parekh, D.J, Cookson, M.S, Chapman, W, et al. (2005). Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*, 173(6), 1897-902.
7. Blute, M.L., Leibovich, D.C, Lohse, C.M, et al. (2004). The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*, 94(1), 33-41.

Отримано 14.05.2019.

УДК 611.018.53.428:611.08:616
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.29-37

ГІСТОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ

Гаранко Т. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* У даній статті наведені та проаналізовані результати експериментального дослідження, яке проводилося на білих щурах самках та самцях репродуктивного віку.

Мета дослідження. Встановити гістологічні зміни структурних компонентів лімфатичних вузлів щурів через різні терміни експериментального ожиріння.

Методи: макроскопічний, гістологічний, біохімічний, статистичний.

Результати досліджень. Через шість тижнів зміни свідчать про збільшення площі В-залежної зони та зменшення Т-залежної. Подібні зміни можуть призвести до перерозподілу активності в бік гуморальної імунної відповіді. Спостерігається збільшення щільності розташування В-лімфоцитів у мозкових тяжах та збільшення кількості ретикулярної сполучної тканини у мозкових лімфатичних пазухах.

Висновки. Перші зміни виявлено через 2 тижні експерименту. При збільшенні тривалості експерименту патологічні зміни поглиблюються.

Ключові слова: ожиріння, експеримент, лімфатичний вузол, капсула, пазуха

Histological changes of structural components are in lymph nodes at experimental obesity

Haranko T.V.

Abstract. In this article resulted and data of experimental research that was conducted on white rats females and males of reproductive age are analysed.

A research *aim* is to set the histological changes of structural components of lymph nodes of rats through the different terms of experimental obesity.

Methods are macroscopic, histological, biochemical, statistical.

Results. Six weeks later the changes indicate an increase in the area of the B-dependent zone and a decrease in the T-dependent. Similar changes can lead to redistribution of activity in the direction of humoral immune response. An increase in the density of placement of B-lymphocytes in the medullary cords and an increase in the number of reticular connective tissue in the medullary lymphatic sinuses is observed.

Conclusions. The first changes are marked in 2 weeks of experiment. At the increase of duration of experiment all pathological changes deepen.

Key words: obesity, experiment, lymph node, capsule, sinus

Вступ

Ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі. У сучасній науковій літературі зростання кількості людей з ожирінням прирівнюється до рівня епідемії [5]. На жаль, більшістю ця проблема сприймається як естетична. Проте це реальна загроза здоров'ю. Дане захворювання призводить до збільшення в рази ймовірності виникнення таких супровідних і ускладнюючих станів, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, тромбоемболізм, гіпотиреоз та багато інших [3, 4, 7, 9, 10].

Важливу роль для гомеостазу всього організму відіграють лімфоїдні (імунні) органи [8]. Лімфатичні вузли належать до вторинних

лімфоїдних (імуних) органів, у яких відбувається антигензалежна проліферація та диференціація Т- В-лімфоцитів, які надходять у кров із первинних лімфоїдних органів [2, 6]. Це відбувається для забезпечення адекватної імунної відповіді організму на чужорідні антигени. Тривалий час морфологи вивчають зміни в лімфоїдних органах після впливу на організм різних шкідливих чинників, у тому числі медикаментів [1, 2]. Проте в літературі недостатньо даних щодо змін у лімфоїдних органах за умов ожиріння. Тому виникає потреба дослідження змін тканини лімфоїдних органів, зокрема лімфатичних вузлів, при експериментальному ожирінні.



Мета дослідження

Встановити особливості гістологічних змін структурних компонентів лімфатичних вузлів та зміни біохімічних показників крові щурів при експериментальному ожирінні.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 52 білих щурах репродуктивного віку масою 150–200 г. Мікроанатомію брижових та клубових лімфатичних вузлів білих щурів у нормі дослідили на 10 інтактних тваринах.

Експериментальних тварин поділено на 3 групи по 10 тварин (5 самців та 5 самок), яких упродовж двох (1 група), чотирьох (2) та шести тижнів (3) годували висококалорійною дієтою. Висококалорійна дієта досягалася завдяки тому, що в їжу додавали глютамат натрію в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура, а в воду – 20 % розчин фруктози. Контроль – 12 щурів, які отримували стандартний харчовий раціон віварію.

Результати досліджень

У тварин інтактною та контрольної груп, як свідчать наші гістологічні дослідження, будова клубових та брижових лімфатичних вузлів відповідала видовій нормі (рис. 1). Зовні лімфатичні вузли оточені сполучнотканинною капсулою, від якої всередину паренхіми вузла відходять численні трабекули. На ввігнутій частині вузла розташовані ворота. Паренхіма складається з розташованої на периферії кіркової речовини вузла та ближче до воріт мозкової речовини. Під капсулою міститься крайова пазуха. У кірковій речовині знаходяться первинні та вторинні лімфоїдні вузлики. Вторинні містять центри просвітлення – зародкові центри. Навколо них крайова зона. Мозкова речовина містить мозкові тяжі та мозкові лімфатичні пазухи (рис. 2).

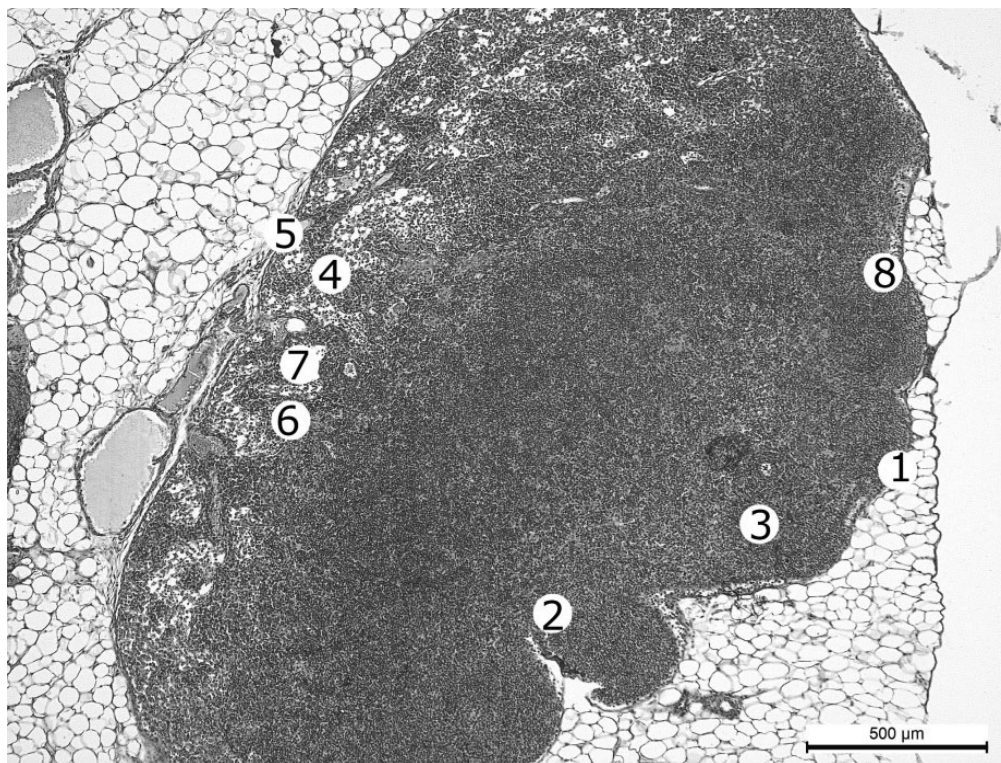


Рис. 1. Брижовий лімфатичний вузол інтактного білого щура-самця. Забарвлення азаном. Зб.: об.×5, ок.×10. Позначення: 1 – капсула; 2 – трабекула; 3 – кіркова речовина; 4 – мозкова речовина; 5 – ворота вузла; 6 – мозковий тяж; 7 – мозкова лімфатична пазуха; 8 – крайова пазуха.

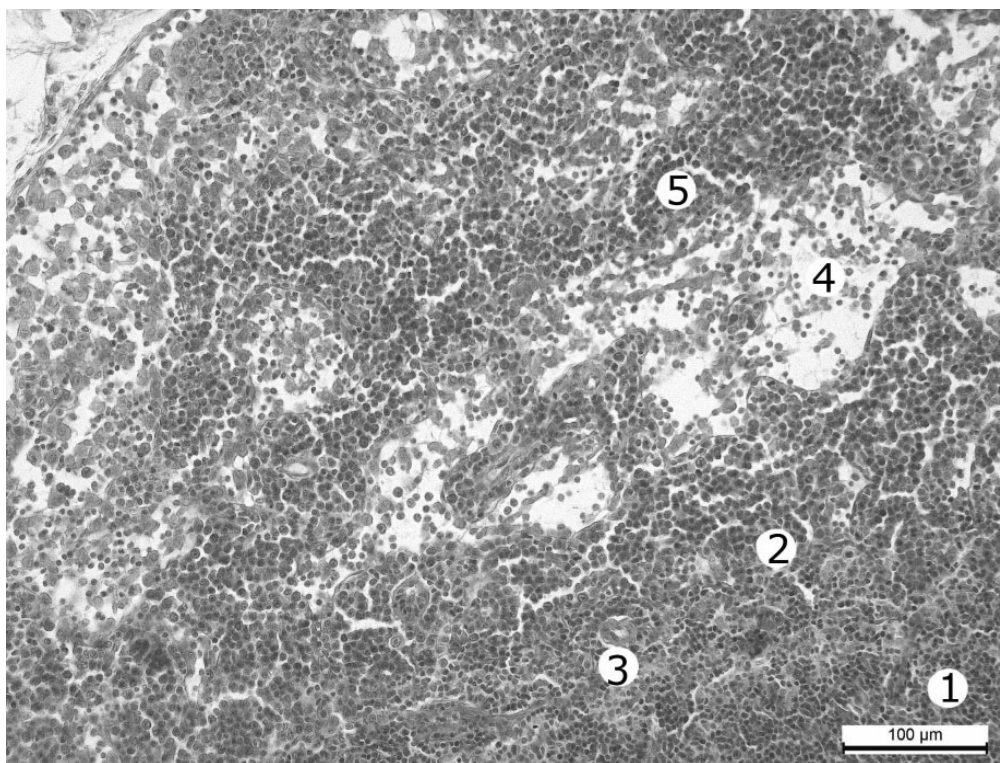


Рис. 2. Брижовий лімфатичний вузол інтактного білого щура-самця. Забарвлення азаном.
Зб.: об.×5, ок.×10. Позначення: 1 – капсула; 2 – трабекула; 3 – кіркова речовина; 4 – мозкова речовина;
5 – ворота вузла; 6 – мозковий тяж; 7 – мозкова лімфатична пазуха; 8 – крайова пазуха.

Рівень глюкози в крові білих щурів-самців максимально зростає через два тижні експерименту на 72,3 %, потім поступово зменшується і через чотири тижні перевищує показники інтактних тварин на 16,7 %. Через 6 тижнів дещо зростає і становить на 46,6 % більше показника інтактних тварин. Рівень глюкози

в крові білих щурів-самок максимально зростає через два тижні експерименту на 59,3 %, потім поступово зменшується і через чотири тижні є меншим на 13,7 % ніж в інтактних тварин. Через 6 тижнів дещо зростає і становить на 39,2 % більше показника інтактних тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка змін рівня глюкози в крові білих щурів контрольної та експериментальних груп (M±m, ммоль/л)

Назва групи	Білий щур-самець	Білий щур-самка
К	5,9±0,09	6,0±0,08
I група	10,58±0,12	9,56±0,1
II група	7,08±0,12	5,18±0,09
III група	8,65±0,1	8,35±0,08

Де: К – контрольна (інтактна) група;

I – експериментальна група, через 2 тижні висококалорійної дієти;

II – експериментальна група, через 4 тижні висококалорійної дієти;

III – експериментальна група, через 6 тижнів висококалорійної дієти.



Рівень АЛТ у крові білих щурів-самців та білих щурів-самок максимально зростає через два тижні експерименту, що на 57,3 % та 40,4 % відповідно перевищує показник інтактних тварин. Впродовж експерименту він

поступово зменшується і через чотири тижні становить на 18,2 % та 11,6 % менше показника інтактних тварин. Через 6 тижнів дещо зростає і становить на 4,8 % та 24,1 % менше показника інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка змін рівня АЛТ у крові білих щурів контрольної та експериментальних груп (М±m, Од/л)

Назва групи	Білий щур-самець	Білий щур-самка
К	76,5±0,2	67,5±0,18
I група	120,3±0,31	94,8±0,29
II група	62,8±0,08	49,7±0,09
III група	72,8±0,07	51,2±0,08

Де: К – контрольна (інтактна) група;

I – експериментальна група, через 2 тижні висококалорійної дієти;

II – експериментальна група, через 4 тижні висококалорійної дієти;

III – експериментальна група, через 6 тижнів висококалорійної дієти.

Рівень АСТ у крові білих щурів-самців та білих щурів-самок упродовж експерименту незначно коливається. Проте в термін через

шість тижнів різко зменшується і становить на 49,3 та 52,1 % менше показника інтактної групи тварин (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін рівня АСТ у крові білих щурів контрольної та експериментальних груп (М±m, Од/л)

Назва групи	Білий щур-самець	Білий щур-самка
К	175,7±0,35	168±0,49
I група	172,4±0,33	167,8±0,67
II група	189,7±0,45	168,2±0,44
III група	89,0±0,4	80,5±0,41

Де: К – контрольна (інтактна) група;

I – експериментальна група, через 2 тижні висококалорійної дієти;

II – експериментальна група, через 4 тижні висококалорійної дієти;

III – експериментальна група, через 6 тижнів висококалорійної дієти.

Через два тижні експерименту на гістологічних препаратах брижових та клубових лімфатичних вузлів як у щурів-самців, так і в щурів-самок спостерігається розширення

мозкових лімфатичних пазух, незначне розширення крайової та кіркових лімфатичних пазух (рис. 3). Вени та артерії повнокровні. Дещо потовщена капсула (рис. 4).

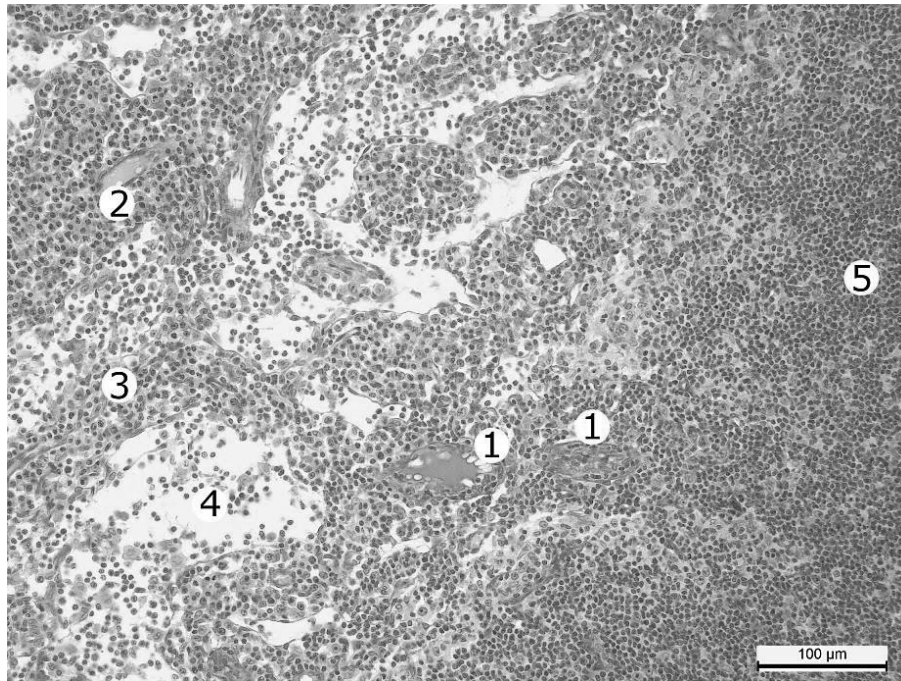


Рис. 3. Фрагмент брижового лімфатичного вузла білого щура-самця через два тижні експерименту. Забарвлення азаном. Зб.: об. \times 20, ок. \times 10. Позначення: 1 – розширені та повнокровні вени в прикірковій ділянці; 2 – розширена та повнокровна вена в мозковій речовині; 3 – мозковий тяж; 4 – розширена мозкова лімфатична пазуха; 5 – кіркова речовина.

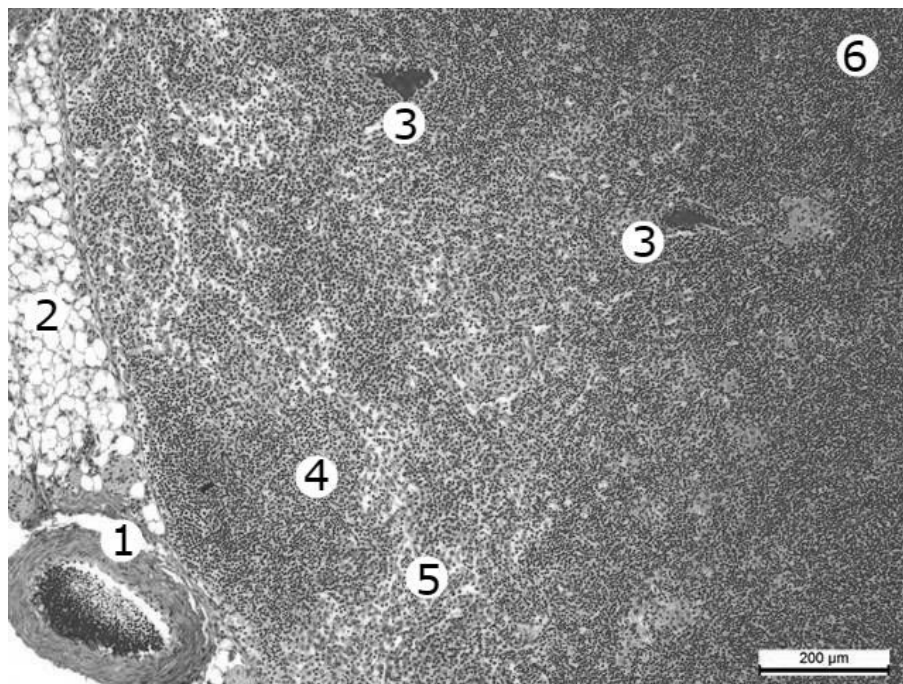


Рис. 4. Фрагмент брижового лімфатичного вузла білого щура-самця через два тижні експерименту. Забарвлення азаном. Зб.: об. \times 10, ок. \times 10. Позначення: 1 – повнокровна артерія в капсулі; 2 – потовщена капсула; 3 – розширені та повнокровні вени в прикірковій ділянці; 4 – мозковий тяж; 5 – розширена мозкова лімфатична пазуха; 6 – кіркова речовина.

Через чотири тижні експерименту кількість вторинних лімфоїдних вузликів у кірковій речовині брижових та клубових лімфатичних вузлів продовжує збільшуватися як у щурів-самців, так і в щурів-самок. Зародковий центр просвітлений, збільшений (рис. 5 А). Навколо органа зростає кількість жирової ткани-

ни. Трабекули, що відходять від капсули, чітко виражені, потовщені. Площа кіркової речовини зменшується, а мозкової, відповідно, збільшується, що більше виражено в щурів-самців (рис. 5 Б). Артерії з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени розширені, деформовані, повнокровні. Крайова пазуха нерівномірно розширена. Моз-



кові лімфатичні пазухи розширені, звивисті (рис. 5 Б). У мозкових тяжках щільно розташовані В-лімфоцити, плазмоцити та макрофаги.

У щурів-самок навколо органа виявлено більшу частку жирової тканини. У щурів-сам-

ців частіше спостерігається деструктуризація в кірковій речовині – втрачена цілісність плащової зони, розширений видовжений зародковий центр. У капсулі велика кількість вакуолеподібних структур.

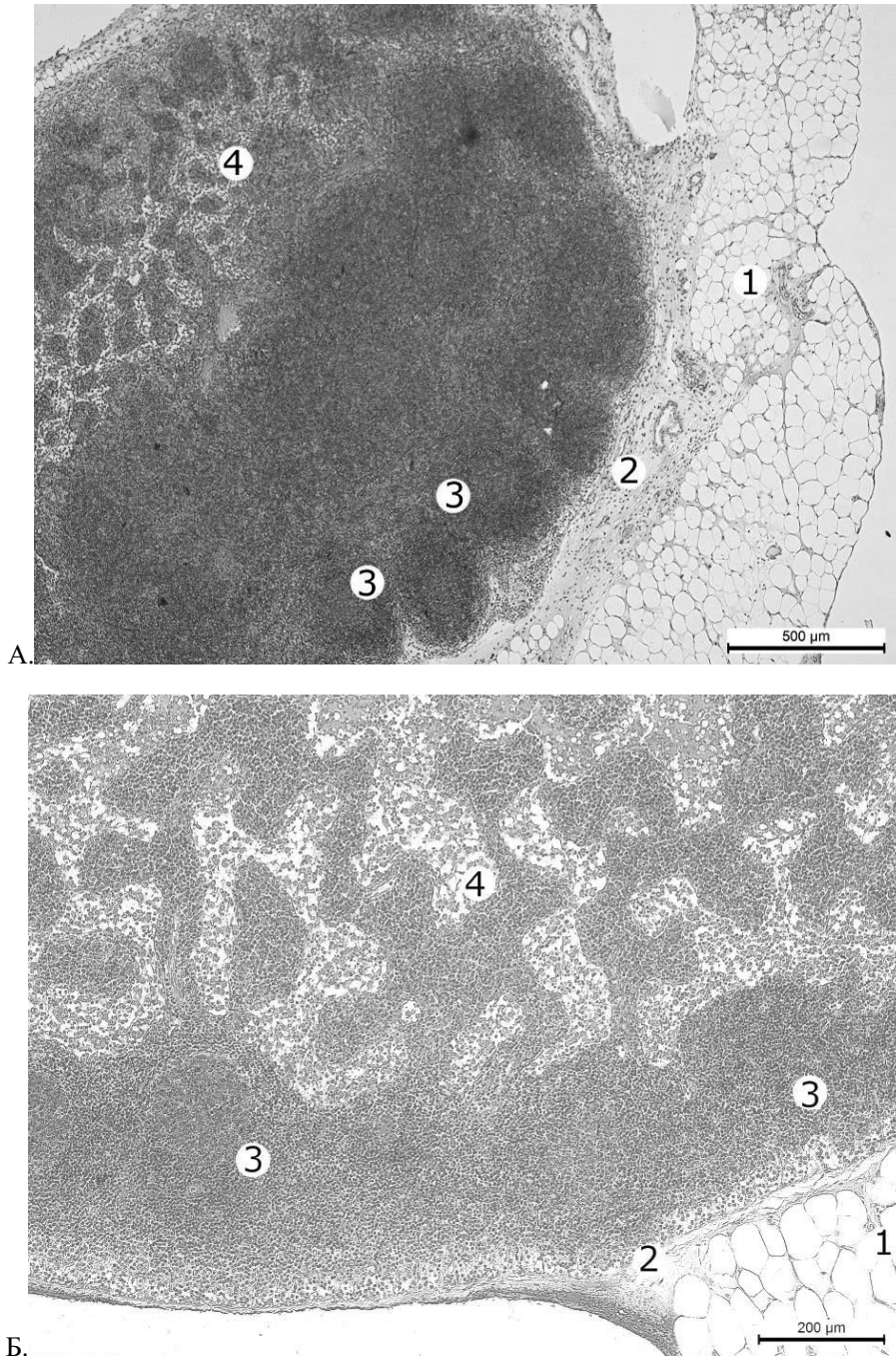


Рис. 5. Брижовий лімфатичний вузол білого щура-самки (А) та білого щура-самця (Б) через чотири тижні експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: А. об.×5, ок.×10; Б. об.×10, ок.×10. Позначення: 1 – скопичення жирової тканини навколо та у товщі капсули; 2 – потовщена капсула; 3 – вторинні лімфоїдні вузлики у кірковій речовині; 4 – мозкова речовина.

Через 6 тижнів експерименту як у щурів-самців, так і в щурів-самок кількість вторинних лімфоїдних вузликів у кірковій речовині брижових та клубових лімфатичних вузлів збільшується. Зародковий центр просвітле-

ний, гіпертрофований. Навколо органа зростає кількість жирової тканини. Артерії з потовщеною стінкою, повнокровні, вени деформовані, розширені та повнокровні. Перекладки, що відходять від капсули, чітко виражені,

потовщені. Крайова пазуха нерівномірно розширена. Мозкові лімфатичні пазухи розширені, звивисті (рис. 6). У капсулі велика кількість вакуолеподібних структур. Відносна площа прикіркової ділянки зменшується, крайова пазуха деформується і розширюється (рис. 7). Це свідчить про збільшення відносної площі В-залежної зони та зменшення Т-залежної. Такі

зміни можуть призвести до перерозподілу активності в бік гуморальної імунної відповіді.

Спостерігається збільшення щільності розташування В-лімфоцитів у мозкових тяжках та збільшення кількості ретикулярної сполучної тканини у мозкових лімфатичних пазухах у брижових та клубових лімфатичних вузлах експериментальних тварин (рис. 8).

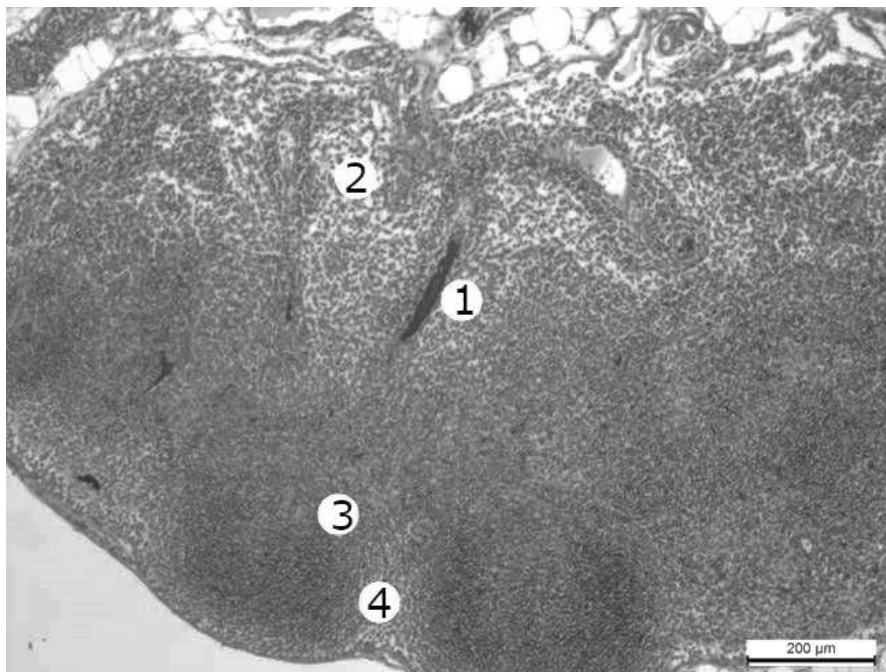


Рис. 6. Фрагмент брижового лімфатичного вузла білого щура-самки через шість тижнів експерименту. Забарвлення азаном. Зб.: об. $\times 10$, ок. $\times 10$. Позначення: 1 – розширена та повнокровна вена в мозковому тяжі; 2 – розширена мозкова лімфатична пазуха; 3 – вторинні лімфоїдні вузлики; 4 – розширена кіркова лімфатична пазуха.

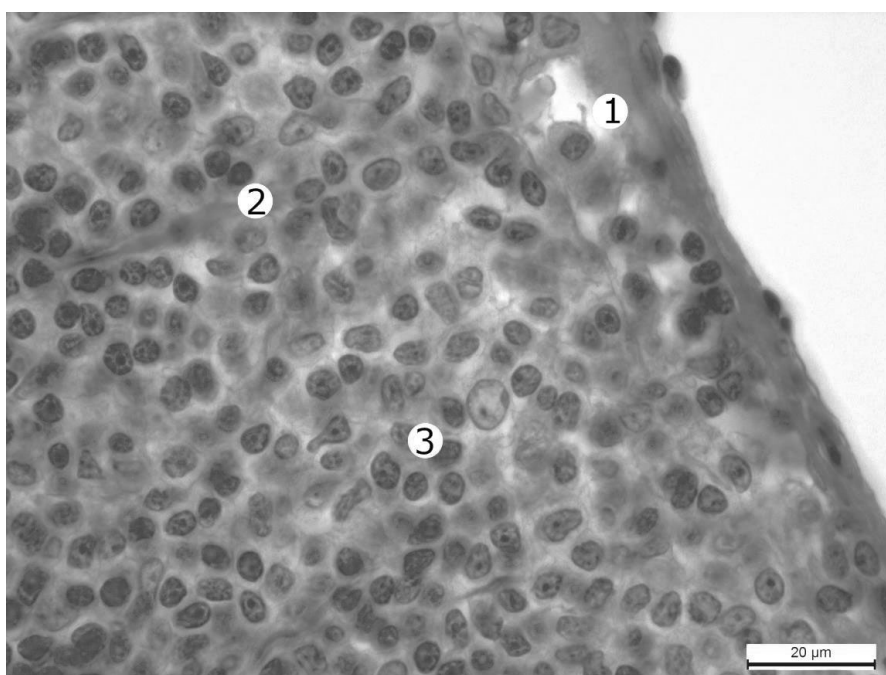


Рис. 7. Фрагмент брижового лімфатичного вузла білого щура-самки через шість тижнів експерименту. Забарвлення азаном. Зб.: об. $\times 100$, ок. $\times 10$. Позначення: 1 – розширена крайова пазуха; 2 – трабекула; 3 – лімфоцити.

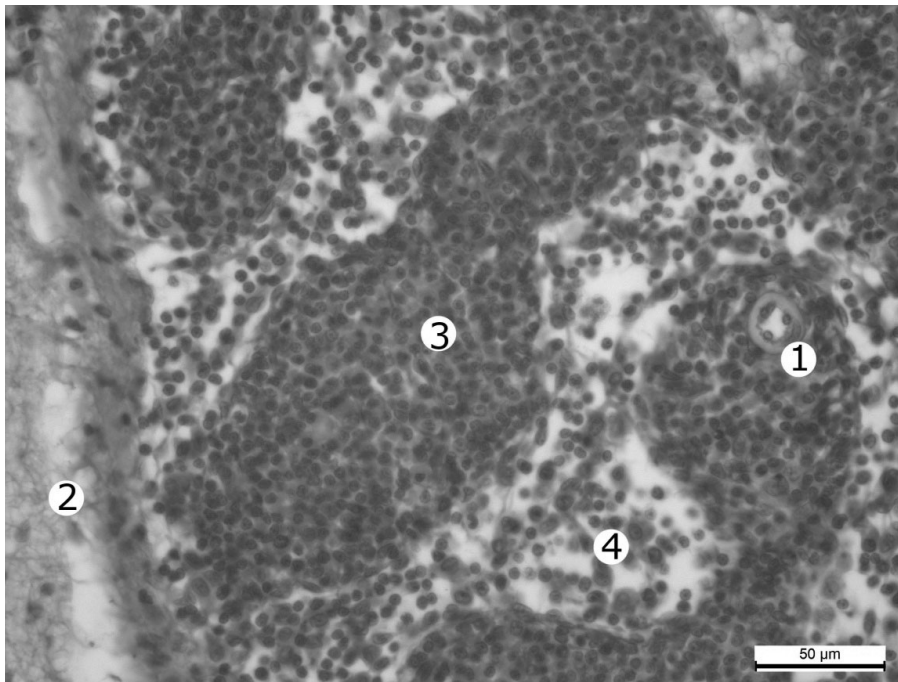


Рис. 8. Фрагмент брижового лімфатичного вузла білого щура-самки через шість тижнів експерименту. Забарвлення азаном. Зб.: об.×40, ок.×10. Позначення: 1 – поперечний переріз артеріоли в мозковому тяжі; 2 – капсула; 3 – мозковий тяж; 4 – розширена, деформована мозкова лімфатична пазуха.

Висновки

1. Через два тижні експерименту розширюються мозкові лімфатичні пазухи, спостерігається незначне розширення крайової та кіркових лімфатичних пазух. Вени та артерії повнокровні. Дещо потовщена капсула.

2. Через чотири тижні навколо органа зростає кількість жирової тканини, трабекули, що відходять від капсули чітко виражені, потовщені, площа кіркової речовини зменшується, а мозкової, відповідно, збільшується, що більше виражено в щурів-самців. Артерії з

потовщеною стінкою, повнокровні. Вени розширені, деформовані, повнокровні.

3. Через шість тижнів зміни свідчать про збільшення площі В-залежної зони та зменшення Т-залежної. Такі зміни можуть призвести до перерозподілу активності в бік гуморальної імунної відповіді. Спостерігається збільшення щільності розташування В-лімфоцитів у мозкових тяжах та збільшення кількості ретикулярної сполучної тканини у мозкових лімфатичних пазухах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив *Trigonella foenum graecum* L. на стан імункомпетентних органів за умов дієтичного ожиріння у щурів / І.В. Якубцова, Т.Д. Хілько, І.М. Савицька [та ін.] *Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science»*. – 2016. – Вип. 3 (3). – С. 53–60.
2. Головацький А.С. Морфофункціональні зміни в лімфатичних вузлах при дії на організм хімічних і фізичних чинників / А.С. Головацький, О.О. Валько // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. – 2016. – Вип. 1 (53). – С. 131–136.
3. Дідушко О.М. Вплив ожиріння на функцію нирок у хворих на гіпотиреоз / О.М. Дідушко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2016. – № 1 (53). – С. 41–46.
4. Захарова С.М. Ожирение и гипотиреоз / С.М. Захарова, Л.В. Савельева // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – № 2. – С. 54–58.
5. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2015 рік: аналітично-інформаційний довідник / А. В. Іпатов, О. М. Мороз, В. А. Голик [та ін.]. – Дніпро : Роял-Принт, 2016. – 157 с.
6. Структурні зміни лімфатичних вузлів білих щурів при двотижневому та чотиритижневому опіювальному впливі / О.О. Валько, А.С. Головацький, З.М. Небесна [та ін.] // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. – 2017. – Вип. 2 (56). – С. 10–17.



7. Effects of body mass index on risks for ischemic stroke, thromboembolism, and mortality in Chinese atrial fibrillation patients: a single-center experience / H.J. Wang, Q.J. Si, Z.L. Shan [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (4). – P. 231–242.
8. Elmore S.A. Enhanced histopathology of the immune system: a review and update / S. A. Elmore // Toxicologic Pathology. – 2012. – Vol. 40, Issue 2. – P. 148– 156.
9. Khan I.Y. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring / I.Y. Khan, V. Dekou, G. Douglas // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 127–133.
10. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome / M. Sankhla, T.K Sharma, K. Mathur [et. al.] // Clinical Laboratory. – 2012. – Vol. 58, Issue 5-6. – P. 385–392.

REFERENCES

1. Yakubczova I.V., Xil'ko T.D., Savy'cz'ka I.M., Konopel'nyuk V.V., Preobrazhens'ka T.D. & Makaj Sh. (2016). Vplyv Trigonella foenum graecum L. na stan imunokompetentny'x organiv za umov diyetindukovanogo ozhy'rinnya u shhuriv [Influence of Trigonella foenum graecum L. on the condition of immunocompetent organs under diet induced obesity in rats]. Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science», 3 (3), 53-60 [in Ukrainian].
2. Golovacz'ky'j A.S. & Val'ko O.O. (2016). Morfofunkcional'ni zminy' v limfaty'chny'x vuzlax pry' diyi na organizm ximichny'x i fizy'chny'x chy'nny'kiv [Morphofunctional changes in the lymph nodes under the influence of the chemical and physical factors on the organism]. Naukovy'j visny'k Uzhgorods'kogo universy'tetu. Seriya «Medy'cy'na». – Scientific herald of Uzhgorod University. Series «Medicine», 1 (53), 131-136 [in Ukrainian].
3. Didushko O.M. (2016). Vplyv ozhy'rinnya na funkciyu ny'rok u xvory'x na gipoty'reoz [The effect of obesity on the function of the kidneys in patients with hypothyroidism] Klinichna endokry'nologiya ta endokry'nna xirurgiya. – Clinical endocrinology and endocrine surgery, 2016. 1 (53), S. 41-46 [in Ukrainian].
4. Zaharova S.M. & Savel'eva L.V. (2013). Ozhirenje i gipotireoz [Obesity and hypothyroidism]. Ozhirenje i metabolizm. – Obesity and metabolism, 2, 54-58 [in Russian].
5. Ipatov A.V., Moroz O.M., Goly'k V.A., Perepely'chna R.Ya., Xanyukova I.Ya., Korobkin Yu.I., Molchanov R.M., Malovy'chko G.M., Gondulenko N.O. & Sanina N.A. (2016). Osnovni pokazny'ky' invalidnosti ta diyal'nosti medy'ko-social'ny'x ekspertny'x komisij Ukrayiny' za 2015 rik : anality'chno-informacijny'j dovidny'k [Basic indicators of disability and activity of medical and social expert commissions of Ukraine for 2015: analytical and informational directory]. Dnipro : Royal-Pry'nt. – Dnieper: Royal Prince, 157 [in Ukrainian].
6. Val'ko O.O., Golovacz'ky'j A.S., Nebesna Z.M., Volkov K.S. & Kramar S.B. (2017). Strukturni zminy' limfaty'chny'x vuzliv bily'x shhuriv pry' dvoty'zhnevomu ta choty'ry'ty'zhnevomu opioyidnomu vply'vi [Structural changes in lymph nodes of white rats at two-week and four-week opioid exposure]. Naukovy'j visny'k Uzhgorods'kogo universy'tetu. Seriya «Medy'cy'na». – Scientific herald of Uzhgorod University. Series «Medicine», 2 (56), 10-17 [in Ukrainian].
7. Wang H.J., Si Q.J., Shan Z.L., Guo Y.T., Lin K., Zhao X.N. & Wang Y.T. (2015). Effects of body mass index on risks for ischemic stroke, thromboembolism, and mortality in Chinese atrial fibrillation patients: a single-center experience. PLoS One, 10 (4), 231-242.
8. Elmore S.A. (2012). Enhanced histopathology of the immune system: a review and update. Toxicologic Pathology, 40 (2), 148-156.
9. Khan I.Y., Dekou V. & Douglas G. (2005). A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. Am. J. Physiol., 288, 127-133.
10. Sankhla M., Sharma T.K., Mathur K., Rathor J.S., Butolia V., Gadhok A.K., Vardey S.K., Sinha M. & Kaushik G.G. (2012). Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. Clinical Laboratory, 58 (5-6), 385-392.

Отримано 19.03.2019.



УДК 618.3:618.33/36:616.319:577.161.2]-008.6
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.38-40

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ ВІТАМІНУ D

Лоя Н. О., Корчинська О. О., Гецько Н. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Тісний взаємозв'язок між вагітною і плодом приводить до того, що материнський дефіцит вітаміну D під час вагітності створює дефіцитний стан у дитини, починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку.

Мета дослідження. Вивчити актуальні питання функціонування фетоплацентарного комплексу в жінок із дефіцитом вітаміну D для профілактики та лікування акушерських ускладнень.

Матеріали та методи. Для визначення 25-гідроксикальциферола (25-OH-D) використаний електрохемілюмінесцентний метод із використанням аналізатора та тест системи EUROIMMUN. Для оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу всім вагітним було проведено вивчення біофізичного профілю плода, фетометрія, ультразвукове дослідження системи «матиплацента-плід» із проведенням доплерометрії, проведення кардіотокографії з комп'ютерною обробкою результатів.

Результати досліджень. При проведенні УЗД у III триместрі вагітності виявлено, що ступінь зрілості плаценти не відповідав гестаційному віку у 8,6 разу в основній групі ніж у контрольній групі. Помірне багатоводдя спостерігалось у 4 рази більше в основній групі ніж у контрольній групі. Порушення плодово-плацентарного кровообігу I-II ст. виявлено 5,5 випадку більше в основній групі ніж у контрольній.

Висновки. Проаналізувавши дані нашого дослідження, можна дійти висновку, що дефіцит вітаміну D при вагітності має виражений негативний вплив на фетоплацентарний комплекс і заслуговує на увагу в сучасному акушерстві.

Ключові слова: вагітність, фетоплацентарний комплекс, дефіцит вітаміну D.

The actual questions of fetoplacental complex functioning in pregnant women with deficiency of vitamin D

Loya N.O., Korchynska O.O. Hetsko N.V.

Abstract. *Introduction.* The close relationship between pregnancy and the fetus leads to the fact that maternal deficiency of vitamin D during pregnancy creates a deficiency condition in the child, starting with the period of prenatal development.

The aim of the study. To study actual issues of functioning of the fetoplacental complex in women with vitamin D deficiency for the prevention and treatment of obstetric complications.

Materials and methods. To determine the 25-hydroxycalciferol (25-OH-D), an electrochemiluminescent method using an analyzer and a EUROIMMUN test system was used. To evaluate the functional status of the fetoplacental complex for all pregnant women, a study was made of the biophysical profile of the fetus, fetometry, ultrasound examination of the mother-placenta fetal system with dopplerometry, and a cardiotocography with computer processing of the results.

Research results. At ultrasound examination in the third trimester of pregnancy, it was found that the degree of maturity of the placenta did not correspond to gestational age by 8.6 times in the main group than in the control group. Moderate abundance was observed in 4 times more in the main group than in the control group. Violation of the fruit-placental circulation of the I-II centuries. 5.5 cases more were detected in the main group than in the control group.

Conclusions: Having analyzed the data of our study it can be concluded that the deficiency of vitamin D during pregnancy has a marked negative effect on the fetoplacental complex and deserves attention in modern obstetrics.

Key words: pregnancy, fetoplacental complex, deficiency of vitamin D.



Вступ

На сьогодні недостатність вітаміну D вважають однією з важливих проблем охорони здоров'я, яка, за даними ВООЗ, має характер пандемії – дефіцит або недостатність вітаміну D зафіксовано у понад 1 млрд осіб в усьому світі. Особливо тривожить ситуація щодо статусу вітаміну D у вагітних та немовлят. Згідно з дослідженнями, саме ця частка населення становить групу підвищеного ризику D-гіповітамінозних станів [3]. За даними наукової літератури, від 50 до 86% вагітних мають низький рівень вітаміну D. Вітамін D – важливий прегормон, який бере участь у багатьох метаболічних процесах [1, 2]. Дефіцит вітаміну D був визнаний пандемією з безліччю наслідків для здоров'я. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 1-го типу, серцево-судинних захворювань, депресії, деяких видів раку, зниження когнітивних функцій, ускладнень вагітності, в тому числі прееклампсії, аутоімунних і алергічних захворювань [4]. Тісний взаємозв'язок між вагітною і плодом приводить до того, що материнський дефіцит вітаміну D під час вагітності створює дефіцитний стан у дитини, починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку. Рівень вітаміну D у вагітних має прямий зв'язок із масою тіла дитини при народженні й окружністю голови, але навіть діти, народжені від матерів із достатнім рівнем вітаміну D, після 8 тижнів життя починають відчувати його дефіцит, якщо харчування не доповнюють вітаміном [5, 6].

Мета дослідження

Вивчити актуальні питання функціонування фетоплацентарного комплексу в жінок із дефіцитом вітаміну D для профілактики та лікування акушерських ускладнень.

Матеріали та методи

У наше проспективне дослідження включено 100 жінок, які були поділені на 2 групи. I група (основна) – 50 пацієток із дефіцитом вітаміну D. II (контрольна) – 50 здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, пологів, без дефіциту вітаміну D.

Для визначення 25-гідроксикальциферола (25-ОН-D) використаний електрохемилюмінесцентний метод із використанням аналізатора та тест системи EUROIMMUN (Німеччина). Згідно з сучасними рекомендаціями, дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(ОН)D

менший за 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D – як рівень 25(ОН)D, що становить 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л). Рівень 25(ОН)D вище за 75,0 нмоль/л знаходиться в межах норми. Інтоксикація вітаміну D, як правило, не виникає при рівні нижче за 150 нг/мл (375 нмоль/л). Для оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу всім вагітним було проведено вивчення біофізичного профілю плода, фетометрія, ультразвукове дослідження системи «мати-плацента-плід» із проведенням доплерометрії (апарат Radmir Ultima Pro-30), проведення кардіотокографії з комп'ютерною обробкою результатів (апарат Sonicaid Team, Великобританія).

Результати досліджень

У результаті проведеного дослідження було отримано такі дані: вік пацієток коливався в межах від 18 до 35 років, у середньому $26,9 \pm 4,54$ року в основній групі та $24,8 \pm 5,02$ року в контрольній групі, $p > 0,05$.

Недостатність вітаміну D виявлено у 22 (44,0%) жінок основної групи, а дефіцит вітаміну D – у 28 (56,0%) жінок основної групи. При недостатності вітаміну D, концентрація 25(ОН)D у сироватці крові коливалася в середньому $23,03 \pm 1,62$ нг/мл. При дефіциті вітаміну D концентрація 25(ОН)D у сироватці крові – від 18,6 до 4,3 нг/мл (у середньому $11,12 \pm 3,92$ нг/мл). Для жінок контрольної групи, концентрація 25(ОН)D у сироватці крові була у межах норми.

При дослідженні акушерського анамнезу встановлено, що два і більше аборти було в 4 (8,0%) пацієток основної групи, завмерлих вагітностей у 1 (2,0%), самовільних викиднів до 12 тижнів вагітності в 6 (12,0%) випадках. У жінок контрольної групи не виявлено порушень репродуктивної функції.

Ранній токсикоз спостерігався у 11 (22,0%) жінок основної групи та у 6 (12,0%) жінок контрольної групи; $p < 0,05$, прееклампсія середнього ступеня важкості була діагностована у 19 (38,0%) жінок, прееклампсія важкого ступеня – у 7 (14,0%) жінок основної групи. Прееклампсія середнього та важкого ступеня для жінок контрольної групи не була характерною.

За даними УЗД (у III триместрі вагітності) встановлено, що ступінь зрілості плаценти не відповідав гестаційному віку в 26 (52,0%) випадків в основній групі та 3 (6,0%) – у контрольній групі; $p < 0,05$. При дослідженні ви-



явлено, що у 8 (16,0%) жінок основної групи спостерігалось помірно багатоводдя, а у контрольній групі лише у 2 (4,0%) жінок; $p < 0,05$. Маловоддя спостерігалось у 3 (6,0%) жінок основної групи, що не було характерним для жінок контрольної групи, гіпо- або гіперплазія плаценти – у 12 (24,0%) жінок основної групи, що також не було характерним для жінок контрольної групи. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти було діагностовано у 4 (8,0%) жінок основної групи, що не було характерним для жінок контрольної групи.

Аналіз показників доплерометрії кровотоку в системі «мати-плацента-плід» дав нам такі результати: нормальний кровоплин ($s/d=2,4 \pm 0,5$) спостерігався у контрольній групі в 48 (96,0%), а в основній групі – у 39 (78,0%). Порушення плодово-плацентарного кровообігу I-II ст. виявлено в 11 (22,0%) випадків у основній групі та 2 (4,0%) в контрольній; $p < 0,05$. У контрольній

групі порушення гемодинаміки II ступеня не було виявлено.

Розширений біофізичний профіль плода основної групи дав такі результати: у 22,0% випадків оцінка становила 6-7 балів, у 78,0% – 10-12 балів. У контрольній групі 4,0% випадки отримали 6-7 балів, у 96,0% – 10-12 балів.

Усі вагітні були розроджені в терміни 37-41 тиждень. Слабкість пологової діяльності відзначено у 11 (22,0%) жінок основної групи та у 4 (8,0%) жінок контрольної групи; $p < 0,05$, дистрес плода в пологах – у 5 (10,0%) жінок основної групи та у 1 (2,0%) жінки контрольної групи; $p < 0,05$.

Висновки

Проаналізувавши дані нашого дослідження можна дійти висновку, що дефіцит вітаміну D при вагітності має виражений негативний вплив на фетоплацентарний комплекс і заслуговує на увагу в сучасному акушерстві.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акушерство: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
2. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», додаток № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності».
3. Поворознюк В.В. Состояние проблемы остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в Украине / В. В. Поворознюк // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 3 (487). – С. 10–13.
4. Johnson D.D. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson, C.L. Wagner, T.C. Hulsey // American Journal of Perinatology. – 2011. – Vol. 28, №1. – P. 7-12. DOI: 10.1055/s-0030-1262505.
5. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N.Q. Liu, A.T. Kaplan, V. Lagishetty [et al.] // Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 186, №10. – P. 5968-5974. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
6. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. – Vol. 26, №10. – P. 2341-2357. DOI: 10.1002/jbmr.463.

REFERENCES

1. Akusherstvo. (Obstetrics.) Study boo. Ed. by V.E. Radzinskiu, A.M. Fuks. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 1040 p. (In Russ.)
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 15, 2011 No. 417. "On the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine", Appendix No. 20 "Recommendations on behavior during pregnancy".
3. Povoroznyuk V.V. State of the problem of osteoporosis and other metabolic diseases of the skeleton in Ukraine / VV Povoroznyuk // News of medicine and pharmacy. - 2014 - No. 3 (487). - P. 10-13.
4. Johnson D.D. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson, C.L. Wagner, T.C. Hulsey // American Journal of Perinatology. – 2011. – Vol. 28, №1. – P. 7-12.
5. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N.Q. Liu, A.T. Kaplan, V. Lagishetty [et al.] // Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 186, №10. – P. 5968-5974.
6. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. – Vol. 26, №10. – P. 2341-2357.

Отримано 10.05.2019.

УДК 618.53:611.018.2]:546.15
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.41-50

ГЕСТАЦІЙНИЙ ПРОЦЕС ПРИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНІЙ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ТЛІ ЙОДОДЕФІЦІЙНИХ СТАНІВ (огляд літератури)

Ібадова Т. В., Маляр В. В., Маляр В. А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. У вагітних при недиференційованій дисплазії сполучної тканини і йододефіційних станах зберігається високий ризик невиношування і недоношування вагітності та порушення метаболічних процесів, що вимагає проведення диференційованого підходу до ведення вагітності у жінок при недиференційованій дисплазії сполучної тканини із йододефіцитними станами. Висновки: 1. У патогенезі невиношування вагітності одним із провідних факторів є ІЦН, яка складає 13-15%. 2. Одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ІЦН у вагітних можна вважати патологію НДСТ, яка зумовлена зниженням рівня іонів магнію в плазмі крові вагітних. 3. Існує чіткий зв'язок між порушеннями стану ЩЗ та формування ІЦН на тлі НДСТ.

Ключові слова: передчасні пологи, йододефіцитні стани, істміко-цервікальна недостатність, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Gestational process in the background of undifferentiated connective tissue dysplasia associated with iodine deficiency conditions (literature review)

Ibadova T.V., Malyar V.V., Malyar V.A.

Abstract. In pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia and iodine deficiency conditions, there is a high risk of miscarriage and premature labor, also disturbance of metabolic processes that require a differentiated approach to pregnancy in women with undifferentiated dysplasia of connective tissue with iodine deficiency states.

The purpose of the study. To study the features of reproductive health and gestational process in this cohort of pregnant women according to the specialized literature.

Materials and methods of research. Analysis of domestic and foreign publications on the topic in professional journals, as well as data of internet resources.

Conclusions: 1. In pathogenesis of preterm labor, one of the leading factors is cervical incompetence, which is 13-15%. 2. One of the main pathogenetic mechanism of cervical incompetence development of pregnant women can be considered as a pathology of undifferentiated connective tissue dysplasia, which is due to decrease of magnesium ions level in the blood plasma of pregnant women. 3. There is a clear connection between the state of thyroid disorders and the formation of cervical incompetence based in undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: preterm labor, iodine deficiency conditions, cervical incompetence, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Вступ

Найбільш актуальною проблемою сучасного акушерства залишається невиношування вагітності та ранні передчасні пологи [15, 57]. Чималу роль в етіології спорадичного переривання вагітності відіграють йододефіцитні стани, особливо в поєднанні з патологією сполучної тканини [11, 16, 20, 54]. Відомо, що як йододефіцитні стани, так і розвиток вагітності у жінок на тлі недиференційованої

дисплазії сполучної тканини є безпосереднім сприяючим фактором невиношування вагітності [22, 25, 30]. Тому питання технології ведення вагітності на тлі йододефіцитних станів у поєднанні з патологією сполучної тканини є актуальним, а різноманітність патогенетичних механізмів при даних патологіях значно ускладнюють перебіг гестаційного процесу.



Мета дослідження

Вивчити особливості репродуктивного здоров'я та гестаційний процес у даній когорти вагітних жінок за даними спеціалізованої літератури.

Матеріали та методи

Аналіз вітчизняних та зарубіжних публікацій за темою в фахових журналах, а також дані інтернет-ресурсів.

Результати дослідження

Незаперечним фактом є великий внесок передчасних пологів (ПП) у структуру ранньої неонатальної смертності (РНС). За даними P. Brokkehurst (2011), до 84% усіх смертей морфологічно нормальних новонароджених в Шотландії зумовлені саме недоношеністю. Рівень неонатальної смертності залежить від гестаційного віку, коливаючись від 97% в 22 тижні до 15% у 30-31 тижень (Morgan M. et al., 2008). Частота ПП залишається стабільною протягом десятиріч, коливаючись у різних країнах від 8 до 12% (Bittar R., Zugaib M., 2009). Останніми роками в Україні цей показник зазнав змін у бік зростання. Прямі репродуктивні втрати від невиношування в Україні щорічно нараховують 36-40 тисяч ненароджених бажаних дітей, а діти, які народились у 23-27 тижнів гестації, обумовлюють до 50% перинатальної смертності (Педан В.Б. та співавт., 2007; Добрянський Д.О., 2008; Ikeda K. et al., 2006). На частоту ПП мало впливає рівень соціально-економічного розвитку країни. Якщо в Пакистані 2009 року 15,6% пологів відбулись до настання гестаційного віку 36 тижнів та 6 днів (Metha R. et al., 2010), то в матеріально благополучних та технічно забезпечених США, за даними Martin J. (2011), того ж 2009 року вона склала 12,6%. У генезі ПП одним із значущих факторів є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Частота цієї патології в популяції серед вагітних сягає 13-15% (Власова Т.А. и соавт., 2005; Запорожан В.М. та співавт., 2008; Дубоссарская З.М., 2012).

Функція шийки матки (ШМ), що є фіброзним органом із високим вмістом колагену, регулюється протягом вагітності процесами метаболізму колагену і протеогліканів (Железня Л.А., 1998; Gemmill T.R. et al., 1999; Ludmir J. et al., 2000). У зв'язку з цим порушення її спроможності може розглядатися як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Під ІЦН розуміють недостатність цир-

кулярної мускулатури ділянки внутрішнього вічка, яка сприяє розвитку недостатності перешийка і ШМ. У 1948 році Palmer R., Laccome M. уперше висунули ІЦН ШМ як причину самовільного викидня. Частота виникнення ІЦН за даними літературних джерел коливається від 20% до 65% [14, 41, 42, 52]. Більшість авторів вказують на те, що пізні втрати вагітності, майже в половині випадків, обумовлені саме неспроможністю ШМ [15, 36, 38, 45, 46]. У останні роки проведені дослідження доводять, що при ІЦН відбувається дозрівання і розкриття ШМ, яке морфологічно відповідає загальному ремодельованню та реорганізації сполучної тканини [16]. Позаклітинний компонент сполучної тканини складається з колагенових і еластичних волокон, а також з основної (аморфної) речовини. Колаген – волокнистий білок, переважаючий компонент позаклітинної матриці. Молекули колагену побудовані з триплетів – трьох поліпептидних ланцюжків (α -ланцюжка) проколагену (попередника колагену), що зв'язуються в єдину спіраль. Це перший, молекулярний, рівень організації колагенового волокна. Другий, надмолекулярний, рівень позаклітинної організації колагенового волокна являє собою агреговані в довжину і поперечно зв'язані молекули тропоколагена (похідного проколагену). За участю глікозаміногліканів формується третій, фібрилярний, рівень організації колагенового волокна. Четвертий рівень організації колагенового волокна утворюється шляхом агрегації фібрил. У нього входить різна кількість фібрил – від одиничних до кількох десятків. Колагенові волокна відрізняються малою розтяжністю і великою міцністю, що забезпечується активністю ферменту пептидил-лізин-оксидази. Крім участі ферменту, відповідального за зв'язування колагенових волокон, присутність декоріна (дерматан сульфат протеоглікана) забезпечує правильну архітектуру фібрил колагену. Декорін синтезується в ШМ під час вагітності. У останні місяці вагітності й особливо під час пологів кількість декоріна різко збільшується, що призводить до дезорганізації колагенових волокон. Протягом всієї вагітності колаген активно синтезується і розпадається як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Уже до кінця першого триместру зменшується його концентрація, що проявляється зниженням щільності ШМ порівняно зі станом поза вагітністю [1]. До моменту розродження



відбувається подальше зменшення частки колагену, розсіювання його пучків на тонші волокна. Усе це призводить до збільшення концентрації гіалуронової кислоти, глікозаміногліканів у сполучній тканині ШМ [20]. У той же час, підвищення вмісту цих біологічно активних сполук у II триместрі гестації може призвести до ускладненого перебігу вагітності та формування ІЦН. Дисперсія колагену призводить до інфільтрації ШМ макрофагами і нейтрофілами, які можуть бути джерелами протеаз, колагеназ і еластаз. Поряд із цим, фібробласти і гладкі м'язові клітини також роблять свій внесок у збільшення концентрації гідролітичних ензимів, дія яких надалі стимулюватиметься гіалуроновою кислотою [43, 49]. При розвитку пологової діяльності також відбуваються значні зміни у вмісті гіалуронової кислоти, цитокінів і колагенази, що викликає подальшу дисперсію колагену. Ця складна взаємодія дозволяє забезпечити оптимальну підготовку ШМ до розродження при фізіологічному перебігу вагітності [55]. Однак процес передчасного дозрівання ШМ залишається до кінця не вивченим. Еластин – другий важливий компонент позаклітинної матриці ШМ людини. Наявність еластичних волокон визначає її розтяжність. Еластичні волокна розташовані паралельно і між волокнами колагену. При механічній напрузі еластичний компонент може розтягуватися вдвічі, що відбувається при розкритті ШМ у пологах. Основою еластичного волокна є глобулярний глікопротеїн – еластин (перший молекулярний рівень організації). Молекули еластину, з'єднані у ланцюжки, утворюють протофібрили (другий надмолекулярний рівень організації). Останні у поєднанні з глікопротеїнами утворюють третій, фібрилярний рівень організації. Четвертий рівень організації – волоконний. Доведено, що еластин відіграє істотну роль у збереженні вагітності, забезпечуючи функціональну повноцінність ШМ. На противагу цьому, гістологічна картина біоптатів ШМ у жінок із клінікою ІЦН вказує на зменшення еластину і патологічну архітектоніку. Волокна еластину виглядають фрагментованими порівняно зі зразками здорових вагітних [37, 39].

Клітини гладкої мускулатури і фібробласти складають клітинний компонент ШМ людини. На початку вагітності відбувається ініціація обох клітинних компонентів, унаслідок чого ШМ піддається гіперплазії. Протягом

вагітності реалізується такий процес: проліферація – статична фаза – фізіологічна загибель клітин (апоптоз). Регулятором цього процесу є декорін, при збільшенні рівня якого пригнічується проліферація клітин і запускається механізм розсіювання волокон колагену. Ця дезорганізація колагену потім сприяє збільшенню вмісту гіалуронової кислоти, що підвищує здатність ШМ до розкриття. Електронна мікроскопія доводить, що колаген, пов'язаний із клітинами, що знаходяться в стані апоптозу, стає дезорганізованим [50]. Отже, у біохімічному відношенні для процесу дилатації ШМ істотним є перетворення колагенового остову, основної речовини сполучної тканини. У гістологічній будові ШМ можна виділити щонайменше три особливості, які відіграють важливу роль у біомеханізмі пологів, однак які не знайшли свого відбиття в існуючих теоріях відкриття ШМ. Це – щільна сполучнотканинна основа, незначний вміст м'язових елементів, своєрідність та мінливість судинного забезпечення протягом вагітності.

Причини ІЦН численні й, можливо, до теперішнього часу недостатньо вивчені. За сучасними уявленнями, в основі неповноцінності внутрішнього вічка можуть лежати три фактори: органічний, функціональний та вроджений. Існує думка, що не менше третини перерваних вагітностей (36,1%) пов'язані з: органічною ІЦН (посттравматичною або вторинною), яка виникає в результаті штучних абортів; при оперативних пологах (накладання акушерських щипців, ручне відділення плаценти); пологах великим плодом; у випадках розродження при неповному розкритті маткового вічка; неправильному накладанні швів на ШМ і неправильному загоєнні розривів [2, 10, 13, 47, 53].

Рідше неспроможність істмічного відділу ШМ виникає без попередньої травми (функціональна і вроджена ІЦН). Функціональна ІЦН, як правило, розвивається під час вагітності й трапляється частіше, ніж органічна [3, 17, 51]. Функціональна недостатність пов'язана з інфантилізмом і гормональною недостатністю. Певну роль в її розвитку відіграє активація α - і гальмування β -рецепторів. Чутливість α -рецепторів посилюється при гіперестрогенії, β -рецепторів – при підвищенні концентрації прогестерону. Активація α -рецепторів веде до скорочення ШМ і розширення перешийка, зворотна ситуація спостерігається при акти-



вації β -рецепторів. Таким чином, функціональна ІЦН виникає при ендокринних порушеннях (гіпофункції яєчників). При гіперандрогенії функціональна ІЦН трапляється у кожній третій жінки. У даний час прийнято вважати, що функціональна ІЦН у великій мірі явище вторинне, пов'язане з гормональною та плацентарною недостатністю [34, 35, 44]. В.И. Кулаков и соавт. (2002) систематизували фактори ризику розвитку ІЦН [18, 19]:

1. Травма ШМ в анамнезі (посттравматична або органічна форма ІЦН): пошкодження ШМ у пологах (невідновлені хірургічні розриви внаслідок операції накладання акушерських щипців, пологів великим плодом, пологів у тазовому передлежанні, плодоруйнівні операції і т.д.); інвазивні методи лікування патології ШМ (конізація, ампутація ШМ); штучні аборти, переривання вагітності у пізні терміни.

2. Вроджені аномалії розвитку матки (вроджена форма ІЦН). Ще у 1987 році В.Ф. Бернатом и соавт. було показано, що найбільша частота загрози мимовільного викидня мала місце у вагітних із гіпоплазією матки (74%), серед хворих із травматичною ІЦН вона склала 52% [6, 7]. У 1998 році R.E. Garfield et al. виявили ІЦН у 30% жінок із наявністю вад розвитку матки [40].

3. Функціональні та нейроендокринні порушення (функціональна форма ІЦН), що виникають при гіпофункції яєчників і гіперандрогенії в результаті гормональних порушень.

4. Підвищене навантаження на ШМ під час вагітності: багатоплідність; багатоводдя; великий плід.

Є припущення про те, що знижена концентрація колагену й еластичних волокон у тканині ШМ веде до виникнення ІЦН [4]. Дисплазія сполучної тканини – група генетично гетерогенних та клінічно поліморфних патологічних станів, які характеризуються порушенням формування сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах. У даний час відомо близько 200 видів спадкової патології, обумовленої порушеннями сполучної тканини. Їх об'єднують у дві групи дисплазій: диференційовані і недиференційовані сполучнотканинні дисплазії. Перша група включає в себе захворювання сполучної тканини, що мають певний тип успадкування і чітку симптоматику (синдроми Марфана, Елерса – Данлоса та ін.). Друга група включає в себе безліч варіантів аномалій сполучної тканини без чіткої окресленої симптоматики

і носить назву «недиференційована дисплазія сполучної тканини» (НДСТ). Універсальність сполучнотканинного дефекту при НДСТ передбачає різноманітність фенотипових та вісцеральних змін. Фенотипові зміни: астенична тілобудова; аномалії прикусу; -викривлення мізинців; сколіоз; плоскостопість; деформація вушних раковин; міопія [30]. Роль недиференційовані дисплазії сполучної тканини як фактора ризику розвитку ІЦН також підтверджена в роботі И.В. Сатишевой (2009) шляхом визначення росто-вагового коефіцієнту Варги (індекс Варги 1,45-1,7), стигм дизембріогенезу, захворювань, що мають відношення до патології сполучної тканини (високорослість, пролапс мітрального клапану, трахеобронхоеальна дисфункція, варикозна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, міопія), а також змінами концентрації оксипроліну в сечі [25]. У роботах С.Р. Гурбановой виявлений зв'язок розвитку ІЦН на фоні НДСТ [11, 12]

Велика увага останнім часом приділяється порушенню магнієвого обміну як істотного фактора багатьох патологічних станів, включно з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та ряду акушерських ускладнень. Як відомо, іони магнію входять до складу основної речовини сполучної тканини і беруть активну участь в регуляції її метаболізму. В умовах магнієвої недостатності порушується здатність фібробластів продукувати колаген [5, 23, 24, 26, 49].

Однак дослідження, присвячені вивченню впливу захворювань ЩЗ на сполучну тканину у вагітних із ІЦН вкрай обмежені й висвітлюють лише деякі аспекти цієї проблеми.

Тиреоїдні гормони (ТГ) – важливі регулятори білкового обміну, в тому числі в мезенхімальних похідних, де вони прискорюють як синтез, так і катаболізм білка. Статеве дозрівання і його ростовий стрибок вимагають адекватної тиреоїдної функції [22]. Гіпотиреоз характеризується позитивним балансом азоту і накопиченням в сполучній тканині (СТ) протеогліканів, причому розвивається затримка їх катаболізму, гіперамінацідемія і слизові набряки. При ранньому гіпотиреозі гальмується осьове зростання тіла [31]. ТГ у різних видах СТ пригнічують проліферацію фібробластів і диференціювання хондроцитів, але сприяють синтезу в кістках колагену I типу та остеокальцину [21, 48].

Тиреотропний гормон (ТТГ) має рецептори в кістковій тканині й гальмує проліферацію



остеокластів і остеобластів [52]. Доведено, що ТГ гальмують синтез фібробластами шкіри глікозаміногліканів і колагену, в їх відсутність *in vitro* і *in vivo* він активується, що пояснює розвиток мікседеми [27, 54.]. Цікаво, що фібробласти осіб із синдромом Марфана в культурі клітин теж синтезують підвищені кількості глікозаміногліканів і колагену – як і при гіпотиреозі [54]. Уже одне це дозволяє зв'язати патогенез гіпотиреоза і з синдромом Марфана.

Найпоширенішою хворобою ЩЗ (і найчастішою ендокринопатією людини взагалі) у наш час є хронічний аутоімунний тиреоїдит Хашимото. А.А Тарасова у 248 дітей та підлітків провела порівняльний аналіз поєднання дисплазії сполучної тканини ДСТ серця з різними захворюваннями ЩЗ: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), перманентна і транзиторна форми первинного вродженого гіпотиреоза, дифузний ендемічний, дифузний токсичний і вузловий зоб. Вона показала, що при цьому визначаються різні прояви ДСТ серця на фоні НДСТ організму, мають полігенну мультифакторіальну

природу. НДСТ траплялася з частотою від 26 до 80%. Найбільша їх різноманітність спостерігалася при вродженому гіпотиреозі в носіїв дизембріогенетичних аномалій ЩЗ [29].

П. А. Юрченко у 47 підлітків (середній вік $18,4 \pm 0,4$ року) із синдромом ДСТ виявив збільшення ЩЗ III ступеня [33]. У 25,5% випадків їм був діагностований АІТ. Він характеризувався типовими ультрасонографічними ознаками. [28]. У 6 підлітків із вузловою формою АІТ при тонкогілковій біопсії ЩЗ була виявлена лімфоцитарна інфільтрація.

Висновки

1. У патогенезі невиношування вагітності одним із провідних факторів є ІЦН, яка складає 13-15%.

2. Одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ІЦН у вагітних можна вважати патологію НДСТ, яка зумовлена зниженням рівня іонів магнію в плазмі крові вагітних.

3. Існує чіткий зв'язок між порушеннями стану ЩЗ та формування ІЦН на тлі НДСТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология: Учебное пособие / Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н.А. Юрина. – М.: Медицина, 2004. – 768 с.
2. Аветисян Т.Г. Репродуктивная функция женщин после лечения заболеваний шейки матки: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.Т. Граировна. – Москва, 2008. – 118 с.
3. Абрамченко В.В. Функциональная истмико-цервикальная недостаточность и её терапия дюфастоном в амбулаторных условиях / В.В. Абрамченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 2. – С. 8-9.
4. Айрапетова Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия / Д.Ю. Айрапетова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С.47-50.
5. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов / В.В.Абрамченко. – М.: Интел-Тек, 2004. – 349 с.
6. Бернат В.Ф. Клинико-диагностические исследования репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / В.Ф. Бернат, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 10. – С.25-27.
7. Бернат В.Ф. Состояние репродуктивной системы женщин с истмикоцервикальной недостаточностью: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 / В.Ф.Бернат. – Москва, 1987. – 22с.
8. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Пробл. эндокринолог. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 48-54.
9. Верткин А.Л. Некоторые аспекты применения препаратов магния при беременности / [А.Л. Верткин, О.Н. Ткачёва, О.М. Ткачёва и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – №4. – С.57-63.
10. Голота В.Я. Прогнозирование преждевременных родов / В.Я.Голота, В.А.Бенюк // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов Казахстана. – АлмаАта, 2000. – С.15-16.
11. Гурбанова С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С.Р.Гурбанова // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С.63-64.
12. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дис-



- плазией соединительной ткани: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец.14.01.01 / С.Р. Гурбанова. – Москва, 2010. – 25 с
13. Ельцов-Стрелков В.И. Хирургическое лечение невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности / В.И. Ельцов-Стрелков, Е.В. Мареев, Т.В. Смирнова // Акушерство и гинекология. – 1989. – №12. – С.4647
 14. Журавлёв А.Ю. Частота истмико-цервикальной недостаточности по данным ультрасонографии в сроках гестации до 20 недель / А.Ю. Журавлёв // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации: 57 научная сессия ВГМУ: [тезисы докл.]. – Витебск, 2002. – С.87.
 15. Журавлёв А.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска преждевременных родов. Возможности профилактики, диагностики и лечения / А.Ю. Журавлёв, С.Н. Занько // Качество и эффективность использованных медицинских технологий: [сб. науч. тр.]. – Витебск, 1999. – С.59-61.
 16. Кесова, М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика, Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01/ Кесова Марина Исааковна. – М., 2012 – 46 с.
 17. Ковпий Ю.В. Дифференцированная тактика ведения беременных с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В. Ковпий, К.Ю. Сагамонова, И.Г. Шевко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №4. – С. 55-57.
 18. Санникова, М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, Автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.01 / Санникова Майя Викторовна. – М., 2013. – 23 с.
 19. Кулаков В.И. Преждевременные роды. Тактика ведения с учётом сроков гестации / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.М. Сидельникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С. 13-17.
 20. Клеменов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность / А.В. Клеменов, А.Л. Верткин, О.Н. Ткачёва // Медицинская газета. – 2004. – № 94. – С. 11.
 21. Куликов А. М., Медведев В. П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание // Рос. семейн. врач. – 2000. – № 4. – С. 37-51.
 22. Коломийцева А.Г. Функціональний стан щитоподібної залози під час вагітності в умовах природного йодного дефіциту / А.Г. Коломийцева, Ю.Ю. Бобик // Здоровье женщины. – 2010. – №3(49). – С. 119-121.
 23. 48. Лаптева Н. Н. Патофизиология белкового обмена. – М., 1970. – 335 с.
 24. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине: Сб. научн. тр. – Новосибирск, 2000. – С. 126-127.
 25. Пшепий А.Р. Оценка эффективности терапии препаратом Магнерот при различных диспластических синдромах и фенотипах / А.Р. Пшепий // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – №1. – С. 19-22
 26. Сатишева И.В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И.В. Сатишева. – Томск, 2009. – 141 с.
 27. Смольнова Т.Ю. Целесообразность применения препарата «магнерот» в акушерской практике при дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова // Врач. – 2007. – №8. – С.47-51.
 28. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков / Ред. А.Ш. Зайчик. – СПб., 2004. – 384 с.
 29. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – №8. – С. 42-48.
 30. Феденчук Г.В. Особливості перебігу вагітності та наслідки розродження жінок з прееклампсією в умовах дефіциту йоду / Г.В. Феденчук, В.А. Маляр // Лікарська справа. – 2015. – №1-2. – С. 22-26.
 31. Чурилов Л. П. Патофизиология белкового обмена // Патохимия: Эндокринно-метаболические нарушения. 3-е изд. / Ред. А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб., 2007. – С. 55-124.



32. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Смирнов В. В. и др. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2006. Вbm. 2. – С. 3-25.
33. Юрченко П. А. Состояние щитовидной железы у юношей призывного возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии / Труды Мариинск. больницы. Вып. IV. – СПб., 2005. –С. 34-3В.
34. Burke C., Morrison J. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population / C. Burke, J. Morrison // J. Perinat. Med. – 2000. – №28. – P. 49-53.
35. Byrne B. Preterm birth / B.Byrne, J.Morrison // Clin. Evid. 2003. – Vol.12, №10. – P. 1700-1715.
36. Cook C.M. The cervix as a predictor of preterm delivery, in 'at-risk' women / C.M. Cook, D.A. Ellwood // Ultrasound Obstetric Gynecology. – 2000. – Vol.2, №15(2). – P. 109-113
37. Danforth D.N. The morphology of human cervix / D.N. Danforth // Clin. Obstet. Gynec. – 1983. – Vol.26, №1. – P. 7-13.
38. Changes in the cervical competence in preterm labor / F. Facchinetti, P. Venturini, I. Blasi, L. Giannella // BJOG. – 2005. – Vol.3, №112(1). – P. 23-27.
39. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy // Clinical Medicine. – 2013. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 580-584.
40. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor / R.E. Garfield, G. Saade, C. Buhimschi [et al.] // Human Reprod. Update. – 1998. – Vol.4, №5. – P.673-695.
41. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
42. Hollier L.M. Preventing preterm birth: what works, what doesn't / L.M. Hollier // Obstet. Gynecology Surv. – 2005. – Vol.2, № 60(2). – P. 124-131.
43. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
44. Haram K. Preterm delivery: an overview / K. Haram, J.H. Mortensen, A.L. Wollen // Act. Obstetric Gynecology Scand. – 2003. – Vol.8, №82(8). – P. 687-704.
45. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // Ginekol. Pol. – 2000. – Vol.4, №71(4). – P. 279-283.
46. Lorenz J.M. Outcome of extreme prematurity / J.M. Lorenz // Semin. Perinatol. – 2001. – Vol.25. – P. 348-359.
47. Lorenz J.M. Management decisions in extremely premature infants / J.M. Lorenz // Semin. Neonatol. – 2003. – Vol.8. – P. 475-482.
48. Macdonald R.D. Cervical incompetence / R.D. Macdonald, S.K. Vyas // Progress in Obstetrics and Gynecology. – 1998. – Vol.13. – P. 101-112.
49. Mello M. A., Tuan R. S. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longterm highdensity micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells // J. Orthop. Res. 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2095-2105.
50. Phenotypic modulation of fibroblastic cells in the mucous layer of the human uterine cervix at term / G.S. Montes, M. Zugaib, P.P. Joazeiro [et al.] // Reproduction. – 2002. – Vol.12, №124(6). – P. 783-790.
51. An in vivo comparative study of the pregnant and non-pregnant cervix using electrical impedance measurements / M.O'Connel, J. Tidy, S.J. Wisher [et al.] // BJOG. – 2000. – Vol.8, №107(8). – P. 1040-1041.
52. O'Brien J.M. The importance of funneling to the level of a cervical cerclage / J.M. O'Brien, A.L. Hill, J.R. Barton // Obstetrics miscellaneous. Melbourne, Australia. – 2001. – P. 15-16.
53. A clinico-epidemiological review of cervical cerclage from the Assir region of Saudi Arabia / A.A. Sobande, E.I. Archibong, A. Sadek [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol.22, №2. – P. 150-154.
54. Shennan A. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention / A. Shennan, B. Jones // Seminar Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol.12, № 9(6). – P. 471-479.
55. Anum, E.A. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E.A. Anum // Placenta. – 2009. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. 207-215.
56. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage / C.P. Weiner, K.Y. Lee, C.S. Buhimschi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.3, №192(3). – P. 710-718.
57. База даних "Здоров'я для всіх", Копенгаген, Європейське регіональне бюро ВООЗ, (<http://www.euro.who.int/hfadb>).

**REFERENCES**

1. Yu. I. Afanasev, S. L. Kuznetsov, N. A. Yurina. (2004). Gistologiya tsitologiya i embriologiya [Histology, cytology and embryology]. Uchebnoe posobie- Tutorial, 768.
2. Avetisian T.G. (2008). Reproktivnaia funktsiia zhenshin posle lecheniia zabolvaniia sheiki matki [Reproductive function of women after treatment of diseases of the cervix uteri]. Diss. kand .med. nauk:14.00.01-Dissertation of Dr.sc.math:14.00.01,118.
3. Abramchenko V.V. (1999). Funktsionalnaia istmiko-tservikalnaia nedostatochnost i ee terapiia diufastonom v ambulatornykh usloviakh [Functional isthmic cervical insufficiency and its therapy with duphaston on an outpatient basis]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei- Journal of Obstetrics and Women's Diseases,2,8-9.
4. Airapetova D.Yu. (2008) Znachenie nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani v formirovanii zhenskogo besplodiia [The value of undifferentiated connective tissue dysplasia in the formation of female infertility]. Akusherstvo i ginekologiya- Obstetrics and gynecology,2,47-50.
5. Abramchenko V. V. (2004) Farmakoterapiia prezhdevremennykh rodov [Pharmacotherapy of preterm labor]. IntelTek- IntelTek,349.
6. Agadzhanova A. A, Bernat V. F. (1987) Kliniko-diagnosticheskie issledovaniia reproduktivnoi sistemy zhenshin s istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Clinical and diagnostic studies of the reproductive system of women with isthmic-cervical insufficiency]. Akusherstvo i ginekologiya- Obstetrics and gynecology,10,25-27.
7. Bernat V. F. (1987). Sostoianie reproduktivnoi sistemy zhenshin s istmikotservikalnoi nedostatochnosti [The state of the reproductive system of women with isthmic-cervical insufficiency]. Diss. kand .med. nauk:14.00.01-Dissertation of Dr.sc.math: 14.00.01,22.
8. Belaia Zh. E., Rozhinskaia L. Ia., Melnichenko G. A. (2006). Sovremennye predstavleniia o deistvii tireoidnykh gormonov i tireotropnogo gormona na kostnuiu tkan [Modern ideas about the effect of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone on bone tissue]. Problemy endokrinologii- Endocrinology problems, T.52,2,48-54.
9. Vertkin A. L., Tkacheva O. N., Tkacheva O. M. (2005). Nekotorye aspekty primeneniia preparatov magniia pri beremennosti [Some aspects of the use of magnesium preparations during pregnancy]. Problemy reproduksii-Reproduction problems,4,57-63.
10. Golota V.Ia., Beniuk V.A. (2000). Prognozirovaniie prezhdevremennykh rodov [Prediction of preterm labor]. Materialy VI sieezda akusherov-ginekologov Kazakhstana- Materials of the VI congress of obstetricians-gynecologists of Kazakhstan,15-16.
11. Gurbanova S. R. (2008). Rol nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani v patogeneze istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the pathogenesis of isthmic-cervical insufficiency]. Materialy IV sieezda akusherov-ginekologov Rossii- Materials of the IV congress of obstetricians and gynecologists of Russia,63-64.
12. Gurbanova S. R. (2010). Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie akusherskoi taktiki vedeniia beremennykh s istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti i nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani [Clinical and pathogenetic rationale for obstetric management of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and undifferentiated connective tissue dysplasia]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01 ,25.
13. Eltsov-Strelkov V. I., Mareev E. V., Smirnova T. V. (1989). Khirurgicheskoe lechenie nevnashivaniia beremennosti pri istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Surgical treatment of miscarriage in patients with isthmic-cervical insufficiency]. Akusherstvo i ginekologiya-Obstetrics and gynecology,12,46-47.
14. Zhuravlev A. Iu. (2002). Chastota istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti po dannym ultrasonografii v srokakh gestatsii do 20 nedel [The frequency of isthmic-cervical insufficiency according to ultrasonography in terms of gestation up to 20 weeks]. Aktualnye voprosy teoreticheskoi i prakticheskoi meditsiny i farmatsii 57 nauchnaia sessiia VGMU- Topical issues of theoretical and practical medicine and pharmacy: 57 scientific session of the VSMU: theses,87.
15. Zhuravljova.Yu., Zanko S.N. (1999). Istmiko-tservikalnaia nedostatochnost kak faktor riska prezhdevremennykh rodov. Vozmozhnosti profilaktiki diagnostiki i lecheniia [Cervical insufficiency as a risk factor for preterm labor. Opportunities for prevention, diagnosis and treatment] Kachestvo i effektivnost ispolzovannykh meditsinskikh tekhnologii- The quality and effectiveness of medical technology used: sat. scientific tr.,59-61.



16. Kesova M. I. (2012) Beremennost i nedifferentsirovannaia displaziia soedinitelnoi tkani patogenez klinika diagnostika [Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: pathogenesis, clinic, diagnosis]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01 ,46.
17. Kovpii. Iu. V., Sagamonova K. Iu., Shevko I .G. (2004). Differentsirovannaia taktika vedeniia beremennykh s funktsionalnoi istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Differentiated management tactics for pregnant women with functional isthmic-cervical insufficiency]. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa-Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist,4,55-57.
18. Sannikova M. V. (2013). Prezhdevremennyi razryv plodnykh obolochek u beremennykh s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani Molekuliarno-geneticheskie aspekty patogenez [Premature rupture of membranes in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Molecular genetic aspects of pathogenesis]. Diss. kand .med. nauk: 14.01.01 - Dissertation of Dr.sc.math: 14.01.01,23.
19. Kulakov V. I., Serov V. N., Sidelnikova V. M. (2002). Prezhdevremennye rody. Taktika vedeniia s uchetom srokov gestatsii [Premature birth. Tactics of conducting taking into account gestation terms] Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei- Journal of Obstetrics and Women's Diseases,2,13-17.
20. Klemenov A. V., Vertkin A. L., Tkacheva O. N. (2009). Displaziia soedinitelnoi tkani i beremennost [Connective tissue dysplasia and pregnancy]. Meditsinskaia gazeta- Medical newspaper,94,11.
21. Kulikov A. M., Medvedev V. P. (2000) Rol semeinogo vracha v okhrane zdorovia podrostka. Displazii soedinitelnoi tkani u podrostkov i ikh raspoznavanie [The role of the family doctor in adolescent health care. Connective tissue dysplasia in adolescents and their recognition]. Ros. cemein. vrach- Russian family doctor,4,37-51.
22. Kolomyitseva. A.H.,Bobyk Yu.Yu. (2010). Funktsionalnyi stan shchytovidnoi zalozy pid chas vahitnosti v umovakh pryrodnoho yodnoho defitsytu [Functional condition of the thyroid gland during pregnancy under conditions of natural iodine deficiency]. Zdorove zhenshchiny- Woman's health,3 (49),119-121.
23. Lapteva N. N. (1970). Patofiziologiia belkovogo obmena [Pathophysiology of protein metabolism].335.
24. Novye metody diagnostiki lecheniia zabolevanii i upravleniia v meditsine [New methods of diagnosis, treatment of diseases and management in medicine]. Sb. nauchn. tr.- Collection of scientific papers,2000,126-127.
25. Pshepii A. R. (2008). Otsenka effektivnosti terapii preparatom Magnerot pri razlichnykh displasticheskikh sindromakh i fenotipakh [Evaluation of the effectiveness of "Magnerot" therapy with various dysplastic syndromes and phenotypes]. Displaziia soedinitelnoi tkani- Connective tissue dysplasia,1,19-22.
26. Satisheva I. V. (2009). Kliniko-diagnosticheskie osobennosti i effektivnost razlichnykh metodov lecheniia istmiko-tservikalnoi nedostatochnosti [Clinical and diagnostic features and effectiveness of various methods of treatment of isthmic-cervical insufficiency]. Diss. kand .med. nauk: 14.00.01 -Dissertation of Dr.sc.math: 14.00.01,141.
27. Smolnova T. Iu. (2007) Tselesoobraznost primeneniia preparata "Magnerot" v akusherskoi praktike pri displazii soedinitelnoi tkani [The feasibility of using the drug «Magnerot» in obstetric practice for connective tissue dysplasia]. Vrach-Doctor,8,47-51.
28. Stroev Iu. I., Churilov L. P. (2004). Endokrinologiia podrostkov [Adolescent endocrinology].384.
29. Smolnova T. Iu., Buianova S. N., Savelev S. V. (2003). Fenotipicheskii simptomokompleks displazii soedinitelnoi tkani u zhenshchin [Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women].Klinicheskai meditsina- Clinical medicine,8,42-48.
30. Fedenchuk H.V., Maliar V.A. (2015). Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta naslidky rozrodzhennia zhinok z preeklampsiei v umovakh defitsytu yodu [Peculiarities of the course of pregnancy and the consequences of the degeneration of women with preeclampsia in conditions of iodine deficiency]. Likarska sprava-Medical case,1,2,22-26.
31. Churilov L. P. (2007). Patofiziologiia belkovogo obmena [Pathophysiology of protein metabolism]. Patokhimiia :Endokrinno-metabolicheskie narusheniia 3-e izd. Pathogenesis: Endocrine-metabolic disorders. 3rd ed.,55-124.
32. Churilov L. P., Stroev Iu. I., Smirnov V. V. (2006) Autoimmunnyi tiroidit aktualnaia problema sovremennoi endokrinologii [Autoimmune thyroiditis is an urgent problem of modern endocrinology]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta-Bulletin of St. Petersburg University, 11,3-25.



33. Iurchenko P. A. (2005). Sostoianie shchitovidnoi zhelezy u iunoshei prizyvnoho vozrasta s sindromom soedinitelnotkannoï displazii [Thyroid condition in young men of military age with connective tissue dysplasia syndrome]. *Trudy Mariinsk. bolnitsy- Works of Mariinsk. Hospital*, 34-35.
34. Burke C., Morrison J. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population / C.Burke, J.Morrison // *J. Perinat. Med.* – 2000. – №28. – P. 49-53.
35. Byrne B. Preterm birth / B.Byrne, J.Morrison // *Clin. Evid.* 2003. – Vol.12, №10. – P. 1700-1715.
36. Cook C.M. The cervix as a predictor of preterm delivery, in 'at-risk' women / C.M.Cook, D.A.Ellwood // *Ultrasound Obstetric Gynecology.* – 2000. – Vol.2, №15 (2). – P. 109-113
37. Danforth D.N. The morphology of human cervix / D.N.Danforth // *Clin. Obstet. Gynec.* – 1983.- Vol.26, №1.- P.7-13.
38. Changes in the cervical competence in preterm labor / F.Facchinetti, P.Venturini, I.Biasi, L.Giannella // *BJOG.* – 2005. – Vol.3, №112 (1). – P. 23-27.
39. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy // *Clinical Medicine.* – 2013. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 580-584.
40. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor / R.E.Garfield, G.Saade, C.Buhimschi [et al.] // *Human Reprod. Update.* – 1998. – Vol.4, №5. – P. 673-695.
41. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L.Hirnle, J.Zmijewski // *Ginekol. Pol.* – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
42. Hollier L.M. Preventing preterm birth: what works, what doesn't / L.M. Hollier // *Obstet. Gynecology Surv.* – 2005. – Vol.2, № 60 (2). – P. 124-131.
43. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski // *Ginekol. Pol.* – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
44. Haram K. Preterm delivery: an overview / K.Haram, J.H.Mortensen, A.L.Wollen // *Act. Obstetric Gynecology Scand.* – 2003. – Vol.8, №82 (8). – P. 687-704.
45. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L.Hirnle, J.Zmijewski // *Ginekol. Pol.* – 2000. – Vol.4, №71 (4). – P. 279-283.
46. Lorenz J.M. Outcome of extreme prematurity / J.M. Lorenz // *Semin. Perinatol.* – 2001. – Vol.25. – P. 348-359.
47. Lorenz J.M. Management decisions in extremely premature infants / J.M.Lorenz // *Semin. Neonatol.* – 2003. – Vol.8. – P.475-482.
48. Macdonald R.D. Cervical incompetence / R.D. Macdonald, S.K. Vyas // *Progress in Obstetrics and Gynecology.* – 1998. – Vol.13. – P. 101-112.
49. Mello M. A., Tuan R. S. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longterm highdensity micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells // *J. Orthop. Res.* – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2095-2105.
50. Phenotypic modulation of fibroblastic cells in the mucous layer of the human uterine cervix at term / G.S.Montes, M.Zugaib, P.P.Joazeiro [et al.] // *Reproduction.* – 2002. – Vol.12, №124 (6). – P. 783-790.
51. An in vivo comparative study of the pregnant and non-pregnant cervix using electrical impedance measurements / M.O'Connel, J.Tidy, S.J.Wisher [et al.] // *BJOG.* – 2000. – Vol.8, №107 (8). – P.1040-1041.
52. O'Brien J.M. The importance of funneling to the level of a cervical cerclage / J.M.O'Brien, A.L.Hill, J.R.Barton // *Obstetrics miscellaneous. Melbourne, Australia.* – 2001. – P. 15-16.
53. A clinico-epidemiological review of cervical cerclage from the Assir region of Saudi Arabia / A.A.Sobande, E.I.Archibong, A.Sadek [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2002. – Vol.22, №2. – P. 150-154.
54. Shennan A. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention / A.Shennan, B.Jones // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2004. – Vol.12, № 9 (6). – P. 471-479.
55. Anum, E.A. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E.A. Anum // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. 207-215.
56. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage / C.P.Weiner, K.Y.Lee, C.S.Buhimschi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.3, №192 (3). – P. 710-718.
57. Baza Dannykh "Zdorov'ia Dlia Vsikh" Kopenhahen Yevropeiske Rehionalne Biuro VOOZ, (<http://www.euro.who.int/hfadb>).



УДК 616.36-008.8-084-053.5-003.96
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.51-58

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ЖОВЧНОГО МІХУРА І СФІНКТЕРА ОДДІ

Романенко С.Ю., Марфіян О.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. *Вступ.* У статті узагальнені відомості щодо клінічної симптоматики, яка формує функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді у дітей.

Мета дослідження. Обстеження дітей із функціональними розладами біліарної системи для своєчасного лікування та клінічно обґрунтований відбір під диспансерне спостереження для попередження хронізації процесу.

Матеріали та методи. У статті наведені результати оцінки клініко-лабораторного обстеження 115 дітей шкільного віку з функціональними розладами біліарного тракту.

Результати досліджень. У результаті проведеного клінічного обстеження в структурі функціональних розладів біліарного тракту серед дітей превалював біліарний біль (Е). Його різновиди, такі як функціональний біліарний міхуровий розлад (Е1а), спостерігали у 75,9% дітей, функціональний розлад біліарного сфінктера Одді (Е1в) – у 81,9% дітей, а функціональний розлад панкреатичного сфінктера Одді (Е2) – у 26,2% дітей. Часто у дітей спостерігалися клінічні симптоми, які вказували на поєднану патологію.

Висновки. Серед дітей із біліарним болем найчастішою патологією є функціональні розлади біліарного сфінктера Одді, яка формує основну скаргу хворих – напад болю. Оцінка вегетативного гомеостазу в обстежених пацієнтів підтвердила значну дисфункцію вегетативної нервової системи, що сприяє хронізації процесу.

Ключові слова: діти, функціональні розлади, абдомінальний біль, сфінктер Одді, жовчний міхур, вегетативний гомеостаз.

Individual clinical manifestations of functional disorders of gall bladder and sphincter Oddi

Romanenko S.Yu., Marfiyan O.M.

Abstract. *Introduction.* The article summarizes information on clinical symptoms that forms functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children.

The aim of the study. Examination of children with functional disorders of the biliary system for timely treatment, and clinically sound selection for dispensary observation to prevent the process chronicity.

Materials and methods. The article presents the results of evaluation of clinical and laboratory examination of 115 school-age children with functional disorders of the biliary tract.

Research results.

The results according to the clinical examination of children in the structure of the functional disorder of the biliary tract prevailed biliary (E). Such subtypes as functional biliary cystic disorder (E1a) were observed in 75,9% children. Functional disorder of the biliary sphincter Oddi (E1b) was observed in 81,9%. Functional disorder of the pancreatic sphincter Oddi (E2) 26,2% of children. The combination of diagnoses was frequent.

Conclusions: Among children with biliary pain, the most common pathology is the functional disorder of the biliary sphincter Oddi, which forms the main complaint of the patients - an attack of pain. Estimation of vegetative homeostasis in the examined patients confirmed a significant dysfunction of the autonomic nervous system, which facilitates the chronization of the process.

Key words: children, functional disorders, abdominal pain, Odd's sphincter, gallbladder, vegetative homeostasis.

Вступ

За даними статистичних звітів дитячих закладів системи охорони здоров'я та публікацій науковців, усе ж головне місце в патології шлунково-кишкового тракту серед

дитячого населення займає патологія біліарного тракту (1, 2, 3, 4). Як правило, за лікарською допомогою частіше звертаються діти з так званими функціональними розладами жовчного міхура та/або сфінктера Одді. Ак-



туальність проблеми порушень пасажу жовчі протягом тривалого часу свідчить про неможливість у певних випадках правильної діагностики, патогенетичного розуміння та нераціональне призначення лікувально-профілактичних комплексів і численних препаратів, які застосовуються у сучасній медицині (5, 6, 7, 8).

Лікувальна тактика у більшості випадків різних захворювань біліарної системи має багато спільного. Це зумовлено тим, що біліарні дисфункції, хронічний холецистит, жовчокам'яна хвороба – здебільшого послідовні стадії одного тривалого процесу, який поступово прогресує від функціональних порушень у тяжку патологію, що вимагає хірургічного втручання (3, 7, 6, 9). Останнім часом зростає кількість хворих дітей на жовчокам'яну хворобу. ЖКХ у дітей не тільки вже не є казуїстикою, вона стає великою проблемою в медичному та соціальному аспектах (1, 2, 4, 10, 11, 12). Причинами цього явища можуть бути неправильне харчування: зокрема їда поспіхом, їда всухом'ятку, вживання в їжу продуктів, які містять трансжири, недоброякісна їжа; їжа, що не відповідає віку і стану здоров'я дитини. А також несвоєчасне звернення за медичною допомогою, досить поширене самолікування, відповідно відсутність диспансеризації, небажання лікаря розібратися в патогенезі захворювання та призначення патогенетичного лікування і проведення профілактичних засобів із контролем їх виконання. Не останнє місце в патології біліарного тракту займає вплив стресогенних чинників, порушення в емоційних та психічних сферах (1).

Науковці поділяють дисфункції біліарного тракту на первинні та вторинні (5). У дітей шкільного віку, а особливо молодшого шкільного віку частіше трапляються первинні дисфункції жовчовивідних шляхів, оскільки саме на цей вік припадає найбільший вплив зовнішніх стресогенних факторів на недосконалі механізми адаптації.

Як показали дослідження, дискоординоване, недостатнє або надмірне скорочення жовчного міхура та його сфінктерів, яке контролюється вегетативною нервовою системою, не завжди супроводжується клінічними симптомами. Воно трапляється у здорових дітей і є межею норми та патології, але тривале існування дисфункції, як правило, викликає морфологічні зміни (5, 1).

Коли є клінічні прояви, які розвинулися в результаті моторно-тонічних дисфункцій жовчного міхура, сфінктерів, протоків, жовчних шляхів, необхідно думати про функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (5).

Останні роки сучасні лікарі відійшли від діагнозу дискінезія жовчовивідних шляхів і використовують нозологічні назви патології біліарного тракту відповідно до Римських критеріїв III функціональних гастроінтестинальних розладів (категорія E).

Функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді включають основні діагностичні критерії, до яких відносяться біль в епігастральній ділянці, або в правому верхньому квадранті живота, який триває 30 хвилин і довше. Цей біль може виникати з різними інтервалами, не кожного дня, може бути різної інтенсивності – від помірної до вираженої, що потребує невідкладної медичної допомоги. Біль не полегшується зміною пози хворого, дефекацією, прийомом антацидів. До підтримуючих критеріїв відносять той факт, що біль може бути пов'язаний із нудотою та блюванням, може іррадіювати в спину чи праву підлопаткову ділянку, може турбувати серед ночі. Головним має бути відсутність інших структурних захворювань, які пояснюють вищезазначені симптоми.

До діагностичних критеріїв функціональних розладів жовчного міхура (E1) відносять: наявність жовчного міхура, нормальні показники печінкових ферментів, а також кон'югованого білірубину, амілази і ліпази. І всі вищезгадані основні та підтримуючі критерії функціональних розладів жовчного міхура і сфінктера Одді.

Діагностичні критерії функціонального розладу жовчного сфінктера Одді (E2) мають включати в себе всі вищезгадані основні критерії функціональних розладів жовчного міхура і сфінктера Одді, нормальний рівень амілази і ліпази. А також до підтримуючих критеріїв відноситься підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази або кон'югованого білірубину. Ці підтримуючі критерії повинні збігатися з епізодами болю як мінімум двічі.

Діагностичні критерії функціональних розладів сфінктера Одді підшлункової залози (E3) мають включати в себе всі вищезгадані основні критерії функціональних розладів жовчного міхура і сфінктера Одді та обов'язкове підвищення амілази чи ліпази.



Однак автори нових Римських критеріїв пропонують усюди, де це можливо, не застосовувати функціональну термінологію, оскільки це визначення не є специфічним і достатньо знаковим для хворого (13).

Нові Римські критерії IV визначають функціональні гастроінтестинальні розлади досить просто – розлади взаємодії «кишка-головний мозок» (disorders of gut-brain interaction) (13, 14, 15).

У нових рекомендаціях проведений перегляд критеріїв розладу сфінктера Одді. Дисфункція тепер виключає органічну патологію, проте досі враховує вади розвитку та ферментативні порушення як основу патології [13, 14]:

(E) Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді.

(E1) Біліарний біль.

(E1a) Функціональні розлади жовчного міхура.

(E1в) Функціональний біліарний розлад сфінктера Одді.

(E2) Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді. Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів базується в першу чергу на оцінці симптомів, що дозволяє відразу встановити первинний діагноз (Д.І. Трухан, 2017). Це досить важливо в дитячій практиці, оскільки бажано відразу встановити попередній діагноз, тим самим заспокоїти батьків, що в їх дитини немає органічної або ургентної патології, яка потребує негайного хірургічного втручання.

Важливо при першому візиті до лікаря встановити перебіг функціонального гастроінтестинального розладу для подальшого встановлення об'єму лікування (13, 14).

Мета дослідження

Напрямок нашої роботи було обстеження дітей, які перебували на санаторно-курортному лікуванні на базі ЗАТ «Трускавець-курорт» медичний центр №2 і мали функціональні розлади біліарної системи, для своєчасного лікування та відбору на диспансерне спостереження з метою попередження хронізації патології.

Матеріали та методи

Клінічне обстеження включало в себе загальний аналіз крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко та Зимницьким, дослідження калу на

яйця глистів, біохімічний аналіз крові: визначення загального білку з фракціями, білірубіну, трансаміназ.

Діагноз намагалися встановити відповідно до вимог Римського консенсусу, спираючись на клінічні прояви та лабораторні обстеження.

Додатково оцінювали стан вегетативного гомеостазу в дітей за допомогою кардіоінтервалографії.

Кардіоінтервалографія – метод реєстрації синусового серцевого ритму з наступним математичним аналізом його структури. Кардіоінтервалограма – це безперервний запис не менше 100 послідовних кардіоциклів (інтервалів R – R) в одному з електрокардіографічних відведень. Метод був запропонований Р. М. Баєвським у 1984 році і заснований на положенні, що в структурі синусового серцевого ритму закладена інформація, що відображає стан адаптаційно-компенсаторних механізмів цілісного організму.

Розраховували величину моди (M_o), що відображає стан гуморального каналу регуляції серцевого циклу; амплітуду моди ($A M_o$), що визначає активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи; варіаційний розмах (X) – показник активності парасимпатичної ланки; вегетативний показник ритму (ВПР), що дозволяє оцінити стан автономного рівня регуляції; індекс напруги Р. М. Баєвського (ІНБ), що відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом і адаптаційно-приспосувальні можливості; показник адекватності процесів регуляції (ПАПР): $ПАПР = A M_o / M_o$, який характеризує співвідношення між активністю симпатичного відділу і провідним рівнем функціонування синусового вузла, а також вказує на реалізуючий шлях центрального стимулювання (нервовий чи гуморальний).

Вегетативну реактивність оцінювали за даним КІГ із використанням кліноортостатичної проби (КОП), визначаючи ІНБ в ортоположенні (ІНБо) і відношення ІНБ в ортоположенні й кліноположенні (ВР).

Результати досліджень

Під нашим спостереженням було 115 дітей (55 хлопчиків та 60 дівчаток), віком від 9 до 15 років, у яких були діагностовані розлади жовчного міхура і сфінктера Одді. Клінічна картина вирізнялась наявністю больового, диспепсичного та астеновегетативного син-



дромів. У обстежених пацієнтів клінічні симптоми проявлялись не менше року. Найчастіше у пацієнтів спостерігався середній перебіг захворювання.

Провідним клінічним симптомом в основній групі нашого дослідження був неінтенсивний біль у животі після прийому їжі у 75,9% хворих. Генез указаного прояву обумовлений переважним розтягненням інфундибулярної частини жовчного міхура, виділенням антихолецистокініну, надлишкова кількість якого значно знижує утворення в дванадцятипалій кишці холецистокініну, який є холекінетичним агентом. Частота виникнення цього симптому переважувала у хлопчиків і відзначалась у 81,4% спостережень, у дівчаток – в 70% випадків. Інтенсивний біль у животі після їди відзначався у 20,5% дітей (у 18,6% хлопчиків і в 22,5% дівчаток). Поява інтенсивного гострого болю була наслідком раптового підвищення тиску в жовчному міхурі за наявності гостро виниклої гіпертонії сфінктера Одді або Люткенса-Мартинова, що призводило до спастичного скорочення окремих груп м'язових волокон жовчного міхура

Абдомінальний больовий синдром у 10,8% випадків відзначався до прийняття їжі, при цьому в 4,8% обстежених мав неінтенсивний характер, а в 6,0% – інтенсивний характер. Неінтенсивний біль до їди рівною мірою був у хлопчиків і дівчаток, інтенсивний – з більшою частотою реєструвався у дівчаток – у 10% спостережень. Також у 3,6% обстежених біль виникав під час їди й був неінтенсивним.

Типовим місцем локалізації больового відчуття виявилось праве підребер'я, на яке чітко вказували 81,9% хворих. При цьому 10,8% пацієнтів відзначали відчуття розпирання й тяжкості в правому підребер'ї, 7,2% дітей характеризували біль як розлитий, який захоплював праве підребер'я та епігастральну ділянку. Приблизно в 2/3 випадків пацієнти скаржилися на ниючий біль у правому підребер'ї, а в 1/3 хворих відзначався його переймоподібний характер середньої та малої інтенсивності. У 12,0% хлопців та у 17,5% дівчат відзначався інтенсивний біль з іррадіацією в праву лопатку або праве плече.

Виникненню больового синдрому в 54,2% випадків передували фізичні, у 13,3% хворих – різні емоційні навантаження, у 32,5% дітей больовий напад провокували погрішності в дієті.

Тривалість больового відчуття у 77,1% обстежених була від півгодини до години, у 22,9% складала декілька хвилин. У 81,9% спостережень біль минав самостійно, у 18,1% випадків – ліквідувався прийомом спазмолітиків усередину (ріабалу або но-шпи).

У обстежених хворих частим був диспепсичний синдром, який супроводжувався нудотою, гіркотою в роті, періодичним блюванням, відрижкою, відчуттям переповнення шлунка, метеоризмом. Указані скарги пред'являли 84,3% пацієнтів. Приблизно половину обстежених турбували порушення випорожнення.

Характерною особливістю у обстежених дітей було сполучення в них декількох клінічних симптомів. Найбільшу питому вагу серед сполучень двох ознак (неінтенсивний біль у правому підребер'ї після їди й нудота) відзначено в 16,9% пацієнтів, переважно в осіб жіночої статі – 22,5% дітей. Серед хлопчиків таке сполучення траплялося у 11,6% обстежених. У 12,0% спостережень виявлено тривалий неінтенсивний ниючий біль у правому підребер'ї після їди та гіркота в роті. Указані симптоми не мали розходжень за статевую ознакою.

Неінтенсивний ниючий біль у правому підребер'ї після їди, нудота й схильність до закрепів реєструвались у 35,5% хворих. Такий симптомокомплекс відзначали 41,9% хлопчиків і 35% дівчат. Інтенсивний біль після їди в сполученні з нудотою, відрижкою, схильність до проносів виявилися найбільш вираженими у 25% дівчат і 18,6% хлопчиків. П'ять симптомів (неінтенсивний біль після їди, нудота, відрижка, метеоризм, схильність до запорів) переважали у 20,5% обстежених.

У частини пацієнтів спостерігалися прояви астеновегетативного синдрому (44,6% дітей). Майже рівною мірою як у хлопчиків (44,2%), так і в дівчат (45%) відзначалися нестійкий настрій, млявість, підвищена втомлюваність, зниження пам'яті.

Із супутньої патології варто відзначити часте поєднання ХНХ із хронічним гастритом (53,1%), виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки (16,5%), хронічним панкреатитом (26,0%), хронічним ентероколітом (35,9%) та дисбактеріозом кишечника (24,6%). У значній частини хворих була надмірна маса тіла (71,8%) та спостерігались алергічні реакції (24,3%).

При біохімічному дослідженні крові у 73,8% дітей рівні трансаміназ відповідали



віковим нормам. Незначне підвищення панкреатичної ліпази виявлено у 18,3% та суттєве підвищення рівня у 7,9% обстежених дітей.

Під час об'єктивного огляду в усіх обстежених виявлялася обкладеність язика білим або біло-жовтим нальотом, а також болючість при пальпації в правому підребер'ї. Це пов'язане з розтягненням жовчного міхура та спазмом його сфінктерного апарату, що, у свою чергу, викликає збудження, яке досягає по аферентних волокнах вегетативних центрів нейронів задніх роїв спинного мозку, на яких закінчуються також і аферентні правого підребер'я. У 75,9% пацієнтів (у 86% хлопчиків і в 65% дівчат) визначалася помірна гепатомегалія (від 1 до 2,5 см нижче реберної дуги). Частіше за все це явище обумовлене позапечінковим холестаазом.

Підтримка гомеостатичних констант організму на фізіологічному рівні багато в чому залежить від функціональної активності вегетативної нервової системи. Особливості її стану завжди мають тісний зв'язок із клінічними проявами будь-якого патологічного процесу. Характер больового синдрому у дітей із різним вихідним вегетативним тонусом можна пояснити особливостями впли-

ву на рухову функцію жовчовивідних шляхів парасимпатичного або симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Симпатичний відділ ВНС гальмує скоротливу здатність жовчного міхура, що призводить у свою чергу до спазму сфінктера Одді та уповільненої евакуації жовчі. У клініці таких хворих переважають симптоми гіпомоторної дискінезії жовчного міхура. Парасимпатичний відділ ВНС стимулює скорочення жовчного міхура і розслабляє сфінктер Одді.

Ми проаналізували вегетативний гомеостаз у 100 дітей віком 10-11 років з патологією біліарного тракту.

Аналіз КІГ у дітей з даною патологією показав і підтвердив значну дисфункцію ВНС, яка проявлялась неадекватним типом вегетативної реактивності. Відомо, що вегетативна реактивність – це реакція, що виникає у відповідь на зовнішні або внутрішні подразники. Говорити про неї можна тільки на основі обстеження вегетативної забезпеченості різних форм діяльності. Результати проведеного обстеження дозволили зробити висновок, що, у дітей частіше виявлявся гіперсимпатикотонічний варіант вегетативної реактивності (табл. 1).

Таблиця 1

Вегетативна реактивність у дітей залежно від типу дисфункції жовчовивідних шляхів

Клінічні групи хворих	Гіперсимпатикотонія (у %)
Діти з проявами гіпермоторної дисфункції жовчовивідних шляхів:	
- без клінічних проявів	38,8
- з клінічними проявами	47,0
Здорові діти	14,2
Діти з проявами гіпомоторної дисфункції жовчовивідних шляхів:	
- без клінічних проявів	55,0
- з клінічними проявами	39,1
Здорові діти	5,9

Гіперсимпатикотонічний варіант вегетативної реактивності відображає гіперадаптацію до гравітаційних змін, яка зумовлена порушенням нервової регуляції.

Дослідивши результати кардіоінтервалографії та кліноортостатичної проби, було виявлено, що у дітей із гіпомоторною дис-

функцією жовчовивідних шляхів спостерігається превалюючий гіперсимпатикотонічний тип (у 52,6%).

Асимпатикотонічний тип вегетативної регуляції виявлено нами у 15,7% дітей із гіпомоторною дисфункцією жовчовивідних шляхів та у 8,5% обстежених із гіпермотор-



ною дисфункцією жовчовивідних шляхів. Отже, вихід на новий рівень функціонування ВНС відбувається в основному за рахунок над-

лишкового підключення симпатичного відділу ВНС і нервового каналу регуляції діяльності (табл. 2).

Таблиця 2

Стан вегетативного гомостазу у дітей із біліарною дисфункцією за даними КІГ та КОП

Показники	Гіпомоторна дисфункція жовчовивідних шляхів (%)	Гіпермоторна дисфункція жовчовивідних шляхів (%)	Всього, %
Вегетативна реактивність	31,7	45,8	38,3
Гіперсимпатикотонічна	52,6	45,7	49,5
Асимпатикотонічна	15,7	8,5	12,2
Вегетативна забезпеченість:			
нормальна	35,0	27,3	31,5
надлишкова	22,4	18,1	20,4
недостатня	42,6	6	48,1
Шлях реалізації:			
нервовий	56,9	70,1	62,9
гуморальний	43,1	29,9	37,1

Таким чином, за даними КІГ, стан вегетативного гомеостазу у дітей із дисфункцією жовчовивідних шляхів характеризується превалюванням амфотонії і симпатикотонії, збільшенням кількості хворих із патологічною, здебільшого гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю. У той же час, при КОП відзначалося недостатнє вегетативне забезпечення діяльності, головним чином, у вигляді асимпатикотонічного і гіпердіастолічного варіантів. На основі цих даних можна зробити висновок про те, що наявність дисфункції біліарного тракту негативно впливає на вегетативний гомеостаз дітей, що додатково сприяє формуванню вегетативної дисфункції.

Висновки

Таким чином, провівши клінічне обстеження дітей, які знаходились на лікуванні ЗАТ «Трускавецькурорт», було виявлено, що всі діти, які знаходилися під нашим спостереженням, мали діагноз біліарний біль. У 75, 9% дітей був діагностований біліарний міхуровий розлад. Функціональні розлади біліарного сфінктера Одді траплялися в

81,9% дітей, переважно його третій підтип – тільки напад болю по «біліарному типу». У 26,2% дітей був діагностований функціональний розлад панкреатичного сфінктера Одді, оскільки з критеріями функціональних порушень жовчного міхура і сфінктера Одді були виявлені зміни трансаміназ. Переважна частка хворих дітей мала гіперсимпатикотонічну вегетативну реактивність. На основі цих даних можна зробити висновок про те, що наявність дисфункції біліарного тракту негативно впливає на вегетативний гомеостаз дітей, що додатково сприяє формуванню вегетативної дисфункції.

На нашу думку, тривале існування дисфункцій, як правило, викликає морфологічні зміни в органі. Тобто це фактор, що передуює холецистохолангіту. У деяких випадках для цього повинні бути присутні первинні дистрофічні зміни у стінці жовчного міхура. Феномен біліарної дисфункції завжди вимагає ретельного інструментального обстеження, для контролю стану біліарного тракту і своєчасної корекції цього стану з метою попередження хронізації процесу.



ЛІТЕРАТУРА

1. Харитоновна Л.А., Запруднов А.М. Заболевание билиарного тракта у детей – современный взгляд на проблему // Педиатрия, 2016, Том 96, №6 С.130-138.
2. Шостак С.Є., Стародуб Є.М., Дударенко В.А., Вуйцік М.І. Тактика ведення хворих із біліарним сладжем //Буковинський медичний вісник, 2016, Том 20, № 2 (78),С.213-217.
3. Rothstein D.H., Harmon C.M. Gallbladder disease in children / Seminars in Pediatric Surgery 25 (2016) 225–23.
4. Виноградова И.С. Клинико-функциональная характеристика начальной стадии желчекаменной болезни у детей. Автореферат к.м.н. Иваново – 2014.
5. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение // Сучасна гастроентерологія, 2018 5 (43) С. 95-98.
6. Elham Afghani¹, Simon K. Lo¹, Paul S. Covington, Brooks D. Cash and Stephen J. Pandol. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction *Frontiers in Nutrition*. January 2017. Vol. 4. P.1-9.
7. Naeem Goussous Gopal C. Kowdley Neeraj Sardana Ethan Spiegler Steven C. Cunningham. Gallbladder Dysfunction: How Much Longer Will It Be Controversial? *Digestion* 2014;90:147–15.
8. Селиверстов П., Скворцов Т., Тетерина Л. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Врач. 2012.№ 3 С.9-14.
9. Лоранская И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. Москва 2013.С.81.
10. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Еременко О.А., Шапошникова О.Ф., Макарова М.С. Билиарный сладж как начальная стадия желчекаменной болезни, возможности терапии и профилактики // Медицинский совет, 20017,№5, С .65-69.
11. Arvind I. Srinath, Biliary Dyskinesia and Symptomatic Gallstone Disease in Children: Two Sides of the Same Coin? *Dig Dis Sci*. 2014 June ; 59(6): 1307–1315.
12. Zhen-HaiZhang, Cheng-KunQin, Shuo-DongWu, JianXu, Xian-PingCui, Zhi-YiWang, Guo-ZheXian. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World J Gastroenterol* 2014 April 28; 20(16): 4730-4736.
13. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): Що нового? // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. Т. 10 №1 С.8 -18.
14. Андреев Д.Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27(1)/ С.4-11.
15. Max J Schmulson and Douglas A Drossman What Is New in Rome IV *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 23 No. 2 April, 2017 p: 2093-3087

REFERENCES

1. L.A.Kharitonova, A.M.Zaprudnov. Zabolevaniye biliarnogo trakta u detey- sovremennyy vzglyad na problemu //Pediatriya, 2016, Tom 96, №6 S.130-138.
2. S.Ê. Shostak, Ê.M. Starodub, V.A. Dudarenko, M.Í. Vuytsik. Taktika vedennya khvorikhíz bílfarinimsladzhem. //Bukovins'kiy medichniy vísnik, 2016, Tom 20, № 2 (78),S.213-217.
3. D.H. Rothstein, C.M. Harmon Gallbladder disease in children / Seminars in Pediatric Surgery 25 (2016) 225–23.
4. I.S.Vinogradova. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika nachal'noy stadii zhelchekamennoy bolezni u detey. Avtoreferat.k.m.n. Ivanovo – 2014.
5. T.D.Zvyagintseva, S.V.Gridneva. Biliarnaya disfunktsiya: diagnostika i lecheniye// Suchasnagastroenterologíya, 2018 5 (43) S. 95-98.
6. Elham Afghani¹, Simon K. Lo¹, Paul S. Covington, Brooks D. Cash and Stephen J. Pandol. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction *Frontiers in Nutrition* January 2017. Vol. 4. R.1-9.
7. NaeemGoussousGopal C. Kowdley Neeraj Sardana Ethan Spiegler Steven C. Cunningham . Gallbladder Dysfunction: How Much Longer Will It Be Controversial? *Digestion* 2014;90:147–15.
8. P. Seliverstov, T Skvortsov, L.Teterina. Funktsional'nyye rasstroystva billiarnogo trakta i ikh lecheniye // Vrach. 2012.№ 3 S.9-14.
9. I. D. Loranskaya. Funktsional'nyye rasstroystva biliarnogo trakta. Moskva 2013.S.81.
10. O.N. Minushkin, L.V. Maslovskiy, O.A. Yeremko, O.F. Shaposhnikova, M.S. Makarova. Biliarnyysladzh kak nachal'naya stadiya zhelchekamennoy bolezni vozmozhnosti terapii i profilaktiki // Meditsinskiy sovet,20017,№5, S .65-69.



11. Arvind I. Srinath, Biliary Dyskinesia and Symptomatic Gallstone Disease in Children: Two Sides of the Same Coin? *Dig Dis Sci.* 2014 June ; 59(6): 1307–1315.
12. Zhen-HaiZhang, Cheng-KunQin, Shuo-DongWu, JianXu, Xian-PingCui, Zhi-YiWang, Guo-ZheXian. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World J Gastroenterol* 2014 April 28; 20(16): 4730-4736.
13. V.G. Maydannik Rims'kí kriteríí IV (2016): Shcho novogo? // *Mízhnarodniy zhurnal pedíatríí, akusherstva ta gínekologíí.* 2016. Tom 10 №1 S.8 -18.
14. D. N. Andreyev, A. V. Zaborovskiy, A. S. Trukhmanov, I.V. Mayev, V. T. Ivashkin. Evolyutsiya predstavleniy o funktsional'nykh zbolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriyev IV peresmotra (2016 g.) // *Ros. zhurn. gastroenterol.gepatol.koloproktol.* 2017; 27(1)/ S.4-11.
15. Max J Schmulson and Douglas A Drossman What Is New in Rome IV *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 23 No. 2 April, 2017 p: 2093-3087.

Отримано 02.04.2019.



УДК 614.777 (477.87)

DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.59-65

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ДЖЕРЕЛ ДЕЦЕНТРАЛІЗОВАНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ В ДИНАМІЦІ ВПРОДОВЖ 2014-2018 РОКІВ

Микита Х. І., Рогач І. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Найважливішим завданням сьогодення є забезпечення населення доброякісною питною водою. Вживання недоброякісної води може призвести до негативних наслідків, зокрема до масових захворювань населення інфекційної та неінфекційної етіології, а також до хвороб, пов'язаних із хімічним забрудненням.

Мета дослідження – вивчити забруднення джерел децентралізованого водопостачання населених пунктів Закарпатської області в динаміці впродовж 2014-2018 років.

Матеріали та методи. У роботі використані дані лабораторних досліджень води джерел децентралізованого водопостачання населених пунктів Закарпатської області за санітарно-хімічними та мікробіологічними показниками ДУ «Закарпатський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України» в динаміці впродовж 2014-2018 років. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати досліджень. Усього по області впродовж 2014-2018 років обстежено 23641 об'єкт децентралізованого водопостачання за санітарно-хімічними та бактеріологічними показниками. Із досліджених 16330 проб води з децентралізованих вододжерел по області впродовж 2014-2018 років 10,48% із них не відповідали санітарним нормам за санітарно-хімічними показниками, у 15,99% випадках із досліджених 18876 проб вода не відповідала гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками.

Висновки. 1. Значна кількість проб дослідженої води з децентралізованих джерел водопостачання по області за період впродовж 2014-2018 років не відповідають за санітарно-хімічними та бактеріологічними показниками санітарним нормам (10,48% і 15,99% відповідно). 2. Найбільший відсоток невідповідності питної води за санітарно-хімічними показниками із джерел децентралізованого водопостачання по області впродовж 2014-2018 років спостерігається у воді артезіанських колодязів (11,20%), а найменший – у воді, відібраної з каптажів (6,15%). 3. За бактеріологічними показниками найбільша питома вага невідповідності проб води гігієнічним нормативам спостерігається у воді, відібраної з каптажів (21,56%), а найменша – у воді артезіанських колодязів (6,33%). 4. Для запобігання виникнення та поширення інфекційних захворювань серед населення, які передаються водним шляхом, необхідно систематично проводити комплекс заходів щодо санітарно-гігієнічного моніторингу за якістю питної води та контролю стану утримання колодязів і каптажів.

Ключові слова: децентралізоване водопостачання, проби води, забруднення води, профілактичні заходи.

Hygienic estimation of sources of decentralized water supply in the Transcarpathian region during 2014-2018

Mykyta Kh., Rohach I.M.

Abstract. *Background.* The most important task of the present is to provide the population with benign drinking water. The use of low-grade water can lead to negative consequences, in particular mass diseases of the population of infectious and non-infectious etiology, as well as illnesses associated with chemical contamination.

The goal of the research – the purpose of the study is to study the pollution of sources of decentralized water supply in settlements of the Transcarpathian region in the dynamics during 2014-2018.

Materials and methods. The data of laboratory researches of water sources of decentralized water supply in the settlements of the Transcarpathian region on sanitary-chemical and microbiological parameters of the Transcarpathian region Laboratory Center of the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine in the dynamics



during 2014-2018 years were used in this work. The obtained materials are processed by a statistical method using the Microsoft Excel computer program.

Research results. In total 23641 objects of decentralized water supply for sanitary-chemical and biological indicators were explored in the region during 2014-2018. Between 16,330 samples of water from decentralized water sources in the region during the 2014-2018 period 10,48% of them did not meet the requirements of the State Standard for sanitary-chemical indicators; 15,99% of the examined 3020 samples, the water did not meet the hygiene norms for bacteriological parameters.

Conclusions. 1. A small number of samples of water from decentralized water supply sources in the region over the period 2014-2018 do not meet the sanitary-chemical and bacteriological indicators requirements of the State Standard (10,48% and 15,99% respectively). 2. The highest percentage of drinking water mismatches for sanitary-chemical indicators from sources of decentralized water supply in the region during 2014-2018 years is observed in water of artesian wells (11,20%), and the smallest - in water, selected from copper (6,15%) . 3. According to bacteriological indicators, the highest proportion of non-conformity of water samples with hygienic standards is observed in water selected from captains (21,56%), and the smallest – in water of artesian wells (6,33%). 4. In order to prevent the emergence and spread of infectious diseases among the population that are transmitted by water, it is necessary to systematically carry out a complex of measures on sanitary-hygienic monitoring of the quality of drinking water and control of the state of maintenance of wells and fences.

Key words: decentralized water supply, water samples, water pollution, preventive measures.

Вступ

Найважливішим завданням сьогодення є забезпечення населення доброякісною питною водою. Вживання недоброякісної води може призвести до негативних наслідків, зокрема до масових захворювань населення інфекційної та неінфекційної етіології, а також до хвороб, пов'язаних із хімічним забрудненням води [1–7, 10–12].

Погіршення саціально-економічних умов, екологічної ситуації та майже відсутність належного постійного соціально-гігієнічного моніторингу за факторами середовища життєдіяльності несе реальні загрози для життя і здоров'я населення [8, 9]. Якість питної води стала однією з головних складових загальної екологічної проблеми населення України.

Якість питної води централізованих і децентралізованих систем водопостачання залежить від якості вихідної води, методів її очистки та стану водопровідних мереж. Понад 75% питної води для населення одержують із поверхневих джерел, але є частина населених пунктів, де для питного водопостачання використовують лише підземні води. Традиційно підземна вода вважається безпечною для споживання. Широке використання мінеральних добрив, отрутохімікатів, антропогенне забруднення внаслідок викидів промислових підприємств, транспортних засобів тощо призвело до значного забруднення води азотвмісними сполуками, насамперед нітратами, які останніми роками часто стали виявляти у поверхневих і підземних водах [4, 5, 10, 12].

Проблема якості питної води для України була і залишається вкрай актуальною і надзвичайно гострою [3]. Це пов'язано з тим, що

Україна належить до держав з обмеженою кількістю водних ресурсів та високим ступенем їх використання. За даними Національного інституту стратегічних досліджень, високий відсоток проб питної води із централізованих систем водопостачання не відповідає вимогам Держстандарту. До 30% досліджених проб питної води із джерел децентралізованого водопостачання не відповідають санітарним нормам за санітарно-хімічними показниками й до 20% – за бактеріологічними. Таке становище призводить до зростання інфекційної та неінфекційної захворюваності населення [4–6, 8, 10–12]. Якість питної води і санітарний стан джерел водопостачання свідчать про збільшення питомої ваги водного фактора у формуванні шкідливого впливу об'єктів довкілля на здоров'я людей. Негативні тенденції з забезпеченням населення питною водою у достатній кількості та високої якості на сьогодні набули критичного стану у багатьох регіонах України. Законодавчо-правові норми забезпечення централізованого і децентралізованого водопостачання спрямовані на дотримання високих вимог до якості води та повне задоволення фізіологічних потреб людини [3].

Мета дослідження

Вивчити забруднення джерел децентралізованого водопостачання населених пунктів Закарпатської області в динаміці впродовж 2014-2018 років.

Матеріали та методи

У роботі використані дані лабораторних досліджень води джерел децентралізовано-

го водопостачання населених пунктів Закарпатської області за санітарно-хімічними та мікробіологічними показниками ДУ „Закарпатський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України“ в динаміці впродовж 2014-2018 років. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати досліджень

Усього по області впродовж 2014-2018 років обстежено 23641 об'єкт децентралізованого водопостачання за санітарно-хімічними та біктеріологічними показниками. Із досліджених 16330 проб води з децентралізованих вододжерел по області впродовж 2014-2018 років 10,48% із них не відповідали санітарним нормам за санітарно-хімічними показниками, а саме: за вмістом заліза, магнію та нітратів; у 15,99% випадках із досліджених 18876 проб вода з децентралізованих вододжерел впродовж досліджуваних років по області не відповідала гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками, а саме: за колі-індексом та мікробним числом.

Так, у 2014 році із досліджених 2844 проб води з децентралізованих вододжерел по області 12,02% із них не відповідали гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками, у 19,23% випадків із 4154 досліджених

проб – за бактеріологічними показниками; із досліджених 2311 проб води децентралізованих вододжерел на санітарно-хімічні показники по області у 2015 році у 11,59% випадках виявлено перевищення гігієнічних нормативів і у 13,33% випадків із 3097 досліджень води – за бактеріологічними показниками; у 2016 році невідповідність проб досліджуваної води з децентралізованих вододжерел за санітарно-гігієнічними показниками по області складає 9,49% із 3025 проведених аналізів і 13,63% проб із 2818 досліджень не відповідають гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками; 7,76% проб води із 4987 досліджених не відповідають санітарним нормам за санітарно-хімічними показниками у 2017 році і 14,39% із 3836 проаналізованих проб води – за бактеріологічними показниками. У 2018 році із досліджених 4994 проб води із децентралізованих вододжерел, 11,89% із них не відповідають гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками і у 17,54% випадках із 4971 дослідження води – за бактеріологічними. У всіх пробах дослідженої води з децентралізованих вододжерел на санітарно-хімічні показники впродовж 2014-2018 років по області було виявлено перевищення вмісту заліза, марганцю та нітратів і невідповідність гігієнічним нормативам за колі-індексом та мікробним числом (рис. 1).

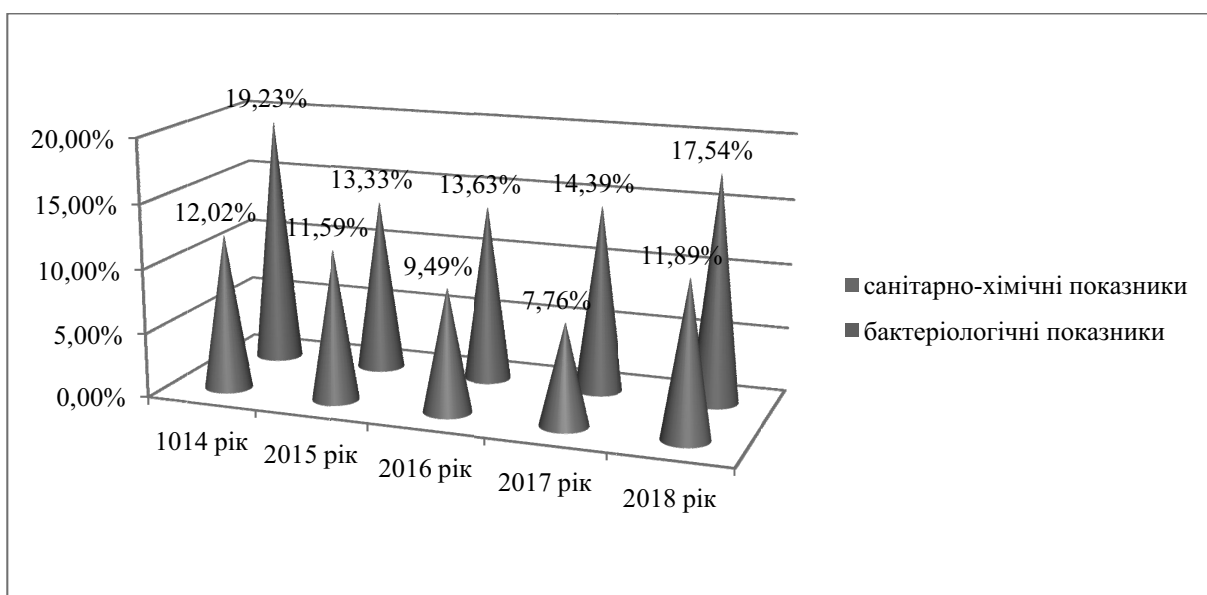


Рис. 1. Дослідження води з децентралізованих вододжерел на санітарно-хімічні та бактеріологічні показники населених пунктів Закарпатської області впродовж 2014-2018 років



При лабораторному дослідженні води з колодязів упродовж 2014-2018 років по області з 12906 відібраних проб у 10,87% випадків виявлена невідповідність питної води за санітарно-хімічними показниками і у 17,12% випадків із 13031 дослідження – за бактеріологічними показниками. Так, у 2014 році із 2163 відібраних проб води з колодязів по області на санітарно-хімічні показники у 12,67% випадках спостерігалась їх невідповідність гігієнічним нормативам і 19,76% проб із 3076 досліджень не відповідали за бактеріологічними показниками; із проаналізованих 1668 проб колодязної води у 2015 році, 13,37% яких не відповідали гігієнічним нормам за санітарно-хімічними показниками і 12,37% із 2045 до-

сліджених проб води – за бактеріологічними показниками; із відібраних для дослідження 2476 проб колодязної води у 2016 році 9,25% з них не відповідали гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками і 15,82% із досліджених 1719 проб – за бактеріологічними показниками; у 2017 році лише у 7,01% із 2997 проведених аналізів води виявлена їх невідповідність за санітарно-хімічними показниками і у 13,74% із 2467 досліджень води – за бактеріологічними показниками; при дослідженні 3602 проб колодязної води у 2018 році по області виявлена їх невідповідність за санітарно-хімічними показниками у 12,96% випадках і у 18,77% із досліджених 3724 проб води – за бактеріологічними показниками (рис. 2).

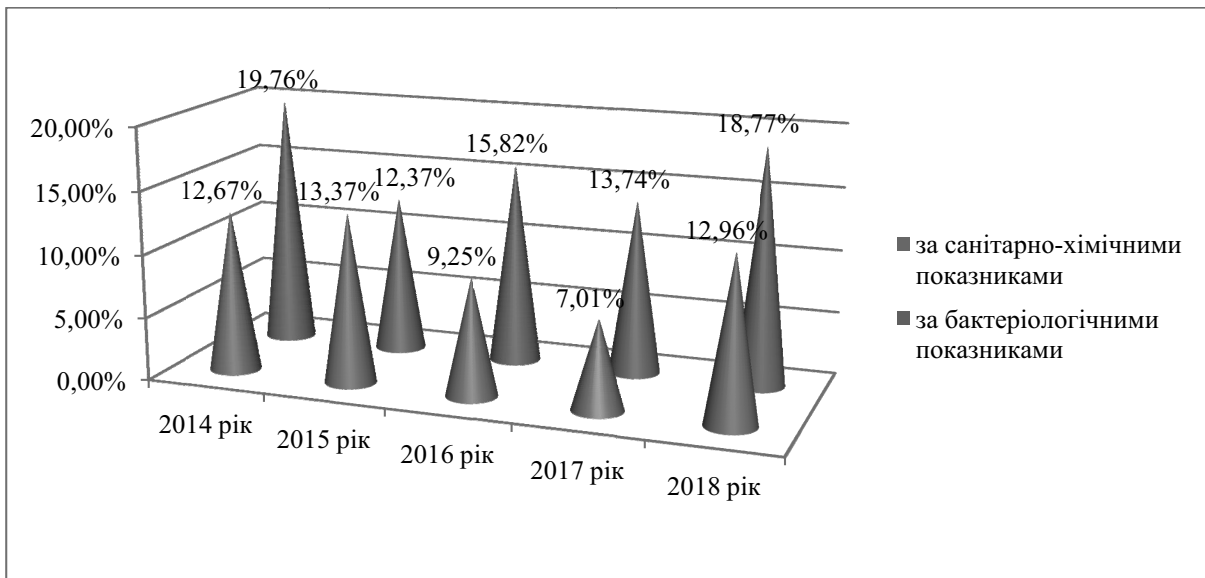


Рис. 2. Дослідження води з колодязів на санітарно-хімічні та бактеріологічні показники населених пунктів Закарпатської області впродовж 2014-2018 років

При дослідженні води з каптажів також виявлено її забруднення: у 6,15% випадках із 1722 досліджень води з каптажів по області впродовж 2014-2018 років не відповідала гігієнічним вимогам за санітарно-хімічними показниками і у 21,56% із 2718 аналізів – за бактеріологічними показниками. Так, у 2014 році із 261 дослідженої проби води у 6,13% випадках спостерігається її невідповідність за санітарно-хімічними показниками і у 26,34% із 539 досліджених проб води за бактеріологічними показниками; у 3,54% проб із 367 досліджень води з каптажів спостерігається їх невідповідність за санітарно-хімічними показниками у 2015 році і 25,0% проб із проаналізованих 456 не відповідали гігієнічним нормам за бактеріологічними показниками; у 2016 році виявлена невідповідність гігієніч-

ним нормативам у 9,68% проб води із 217 досліджених і 18,99% проб із відібраних 358 не відповідали гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками; 7,38% із 366 проб дослідженої води з каптажів у 2017 році по області не відповідали ГДК за санітарно-хімічними показниками і 18,96% випадків із 638 проаналізованих проб вони не відповідали гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками. У 2018 році спостерігається значно менший показник невідповідності проб води по області гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками (5,67% із 511 досліджень), у той час як за бактеріологічними показниками спостерігається незначне збільшення позитивних проб у порівнянні з попереднім роком (19,39% із 727 проведених аналізів води) (рис. 3).

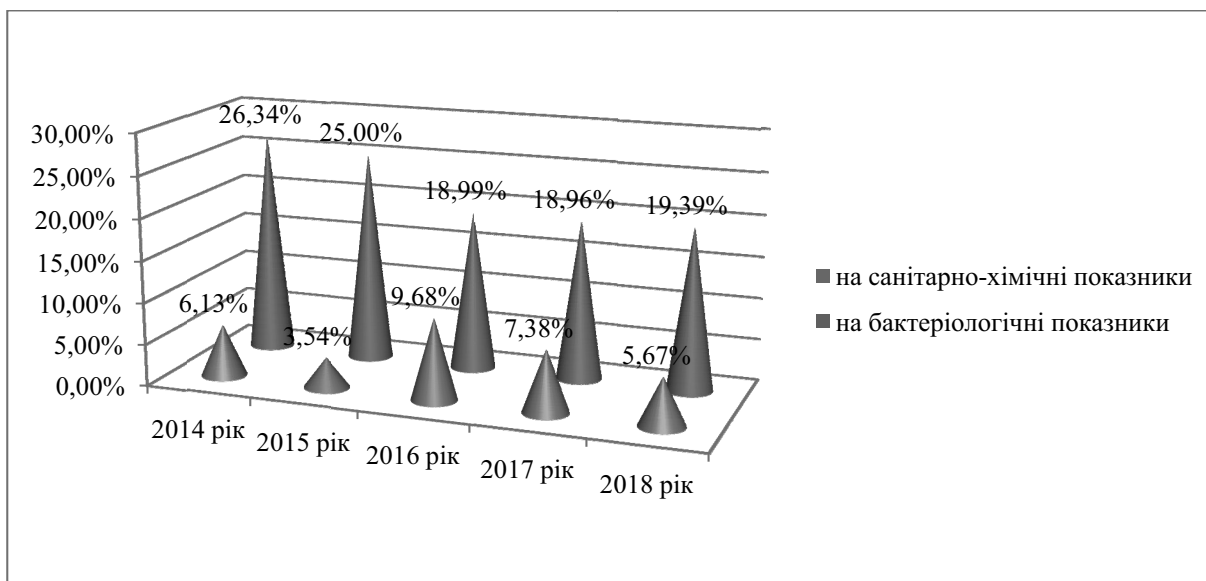


Рис. 3. Дослідження води з каптажів на санітарно-хімічні та бактеріологічні показники населених пунктів Закарпатської області впродовж 2014-2018 років

Дослідження води з артезіанських колодязів по області за 2014-2018 роки виявило у 11,20% випадках проб із 1696 відібраних їх невідповідність за санітарно-хімічними показниками і у 6,33% випадках із 2716 аналізів – за бактеріологічними показниками. У 2014 році по області проаналізовано 414 проб води з артезіанських свердловин, з яких 12,08% не відповідали гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками і 10,20% випадків проб із 539 досліджених – за бактеріологічними показниками; 11,23% проб артезіанської води із 276 проаналізованих у 2015 році не відповідають ГДК за санітарно-хімічними показниками і 7,91% проб із 594 відібраних – за бактеріологічними

показниками; у 2016 році із 332 проаналізованих проб артезіанської води в 11,14% випадках спостерігається перевищення ГДК і значне зменшення її невідповідності за бактеріологічними показниками у порівнянні з попереднім роком (3,26% проб із 460 проведених аналізів). Простежується незначне підвищення невідповідності проб артезіанської води за санітарно-хімічними показниками та бактеріологічними показниками у 2017 році (11,60% проб із 388 досліджених та 5,64% проб із 603 досліджених відповідно) і незначне зниження позитивних проб води за всіма показниками у 2018 році (9,44% проб із 286 проаналізованих і 4,04% проб із 520 аналізів відповідно) (рис. 4).

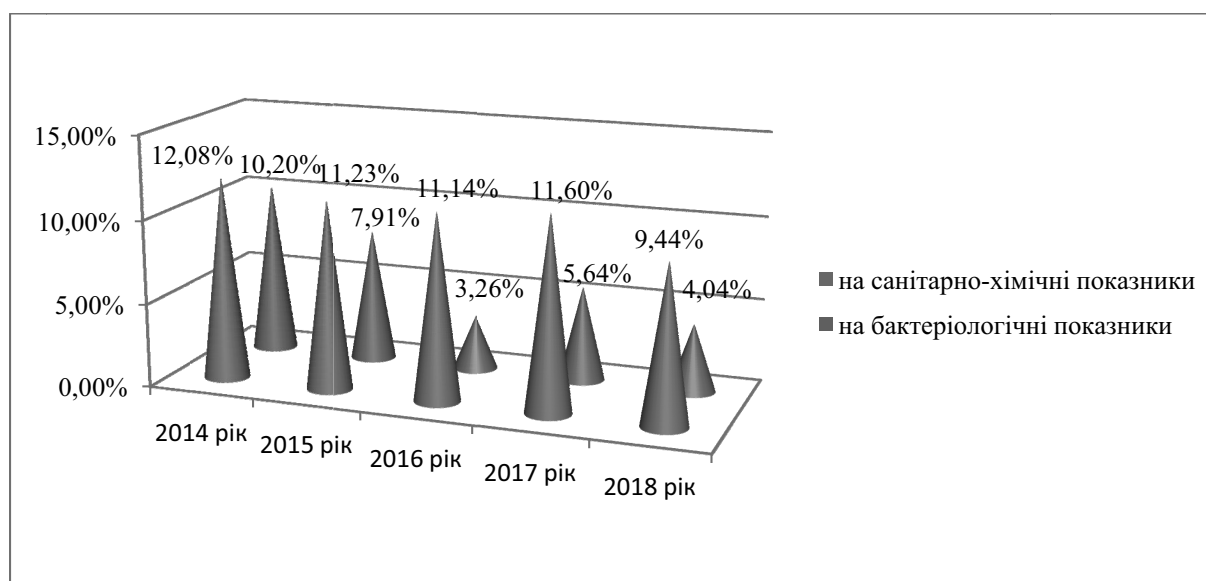


Рис. 4. Дослідження води з артезіанських колодязів на санітарно-хімічні та бактеріологічні показники населених пунктів Закарпатської області впродовж 2014-2018 років



Висновки

1. Значна кількість проб дослідженої води з децентралізованих джерел водопостачання по області за період впродовж 2014-2018 років не відповідають за санітарно-хімічними та бактеріологічними показниками санітарним нормам (10,48% і 15,99% відповідно).
2. Найбільший відсоток невідповідності питної води за санітарно-хімічними показниками із джерел децентралізованого водопостачання по області впродовж 2014-2018 років спостерігається у воді артезіанських колодязів (11,20%), а найменший – у воді, відібраній із каптажів (6,15%).
3. За бактеріологічними показниками найбільша питома вага невідповідності проб води гігієнічним нормативам спостерігається у воді, відібраній із каптажів (21,56%), а найменша – у воді артезіанських колодязів (6,33%).
4. Для запобігання виникнення та поширення інфекційних захворювань серед населення, які передаються водним шляхом, необхідно систематично проводити комплекс заходів щодо санітарно-гігієнічного моніторингу за якістю питної води та контролю стану утримання колодязів і каптажів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зюман Б.В. Якість питної води з різних джерел водопостачання / Б.В. Зюман, К.В. Котій // *Наук.вісн. КУЕІТУ. Нові технології.* – 2013. – № 1-2 (39-40). – С. 110 – 113.
2. Іванова О.С. Мікробне забруднення джерел централізованого і децентралізованого водопостачання / О.С. Іванова // *Довкілля та здоров'я.* – 2010. – №3. – С. 35 – 37.
3. Крупка Н.О. Стан якості питної води Львівщини протягом 2009-2015 років / Н.О. Крупка, УБ. Лотоцька-Дудик // *Довкілля та здоров'я.* – 2016. – № 4 (80). – С. 23 – 30.
4. Ліхо О.Ф. Оцінка забруднення нітратами децентралізованих джерел водопостачання у Рівненській області / О.Ф. Ліхо, О.І. Гакало, І.В. Гушук // *Вісник Нац. ун-ту водного господарства та природокористування. Рівне.* – 2010. – № 1 (49). – С. 106 – 111.
5. Лотоцька О.В. Гігієнічні проблеми водопостачання у Тернопільській області / О.В. Лотоцька, В.А. Кондратюк, В.О. Паничев // *Довкілля та здоров'я.* – 2018. – № 1 (85). – С. 36 – 40.
6. Маркович В.П. Аналіз безпеки води та харчових продуктів за мікробіологічними показниками (за матеріалами санепідслужби Закарпатської області в 2011 році / В.П. Маркович // *Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. Збірка тез доповідей науково-практичної конференції (восьмі марзеєвські читання).* – Київ, 2012. – С. 57 – 58.
7. Мокієнко А.В. Якість води поверхневих водойм як фактор ризику для здоров'я населення: математична модель / А.В. Мокієнко, Л.Й. Ковальчук, А.Д. Крісілов // *Вісник Національної академії наук України.* – 2017. – № 10. – С. 42-52.
8. Моніторинг за станом водозабезпечення міського населення Рівненської області за 1999–2015 роки / І.В. Гушук, О.І. Брезецька, В.І. Гушук, Р.Р. Драб // *Довкілля та здоров'я.* – 2017. – № 4 (84). – С. 31 – 37.
9. Моніторинг та еколого-гігієнічна оцінка якості питної води із джерел децентралізованого водопостачання Рівненської області за 2004 – 2015 роки / І.В. Гушук, О.І. Брезецька, В.І. Гушук, Р.Р. Драб // *Довкілля та здоров'я.* – 2018. – № 1 (85). – С. 41 – 46.
10. Трахтенберг І.М. Біологічні наслідки забруднення навколишнього середовища нітратами та нітратами / І.М. Трахтенберг, В.В. Бабієнко // *Інтегративна антропологія.* – 2013. – № 1 (21). – С. 37 – 39.
11. Фролов А.Ф. Вода як фактор передачі вірусних інфекцій / А.Ф. Фролов, В.І. Задорожна, С.І. Доан // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* – 2006. – № 1. – С. 65 – 69.
12. Якість питної води децентралізованих джерел водопостачання мікрорайону Горяни / О.Ю. Сухарева, С.В. Делеган-Кокайко, Т.В. Макарович, С.М. Сухарев, Г.М. Коваль // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (серія Хімія).* – 2017. – № 1 (37). – С. 79 – 86.

REFERENCES

1. Ziuman B.V., Kotii K.V. (2013). Yakist pytnoi vody z riznykh dzherel vodopostachannya [Quality of drinking water from different sources of water supply]. - *Nauk.visn. KUEITU. Novi tekhnolohii*, 1-2 (39-40), 110-113 [Ukrainian].
2. Ivanova O.S. (2010). Mikrobne zabrudnennia dzherel tsentralizovanoho i detsentralizovanoho vodopostachannia [Microbiological pollution of the sources of centralized and decentralized water supply]. - *Dovkillia ta zdorovya*, 3, 35-37 [Ukrainian].



3. Krupka N.O., U.B.Lototska-Dudyk U.B. (2016). Stan yakosti pytnoi vody Lvivshchyny protiahom 2009-2015 rokov [The state of drinking water quality in Lviv region during 2009-2015].- *Dovkillia ta zdorovya*, 4 (80), 23-30 [Ukrainian].
4. Likho O.F., Hakalo O.I., Hushchuk I.V. (2010). Otsinka zabrudnennia nitratamy detsentralizovanykh dzherel vodopostachannia u Rivnenskkii oblasti [Estimation of nitrate pollution of decentralized water supply sources in Rivne region]. - *Visnyk Nats. un-tu vodnoho hospodarstva ta pryrodokorystuvannia. Rivne*, 1 (49), 106-111 [Ukrainian].
5. Lototska O.V., Kondratiuk V.A., Panychev V.O. (2018). Hihienichni problemy vodopostachannia u Ternopilskii oblasti [Hygienic problems of water supply in the Ternopil region]. - *Dovkillia ta zdorovya*, 1 (85), 36-40 [Ukrainian].
6. Markovych V.P. (2012). Analiz bezpeky vody ta kharchovykh produktiv za mikrobiolohichnymy pokaznykamy (za materialamy sanepidsluzhby Zakarpatskoi oblasti v 2011 rotsi [Analysis of the water and food products safety based on microbiological indicators (based on materials from the Sanepidservice of the Transcarpathian region in 2011)]. - *Aktualni pytannia hihieny ta ekolohichnoi bezpeky Ukrainy. Zbirka tez dopovidei naukovykh-praktychnoi konferentsii (vosmi marzieievski chytannia)*, Kyiv, 57-58 [Ukrainian].
7. Mokiienko A.V., Kovalchuk L.Y., Krisilov A.D. (2017)/ Yakist vody poverkhnevyykh vodoim yak faktor ryzyku dlia zdorovya naseleння: matematychna model [Quality of surface reservoirs water as a risk factor for public health: a mathematical model]. - *Visnyk Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy*, 10, 42-52 [Ukrainian].
8. Hushchuk I.V., Brezetska O.I., Hushchuk V.I., Drab R.R. (2017). Monitorynh za stanom vodozabezpechennia miskoho naseleння Rivnenskkoi oblasti za 1999-2015 roky [Monitoring of the state of water supply of the urban population in Rivne region]. - *Dovkillia ta zdorovya*, 4 (84), 31-37 [Ukrainian].
9. Hushchuk I.V., Brezetska O.I., Hushchuk V.I., Drab R.R. (2018). Monitorynh ta ekoloho-hihienichna otsinka yakosti pytnoi vody iz dzherel detsentralizovanoho vodopostachannia Rivnenskkoi oblasti za 2004-2015 roky [Monitoring and ecological and hygienic estimation of quality of drinking water from sources of decentralized water supply in Rivne region for 2004-2015].- *Dovkillia ta zdorovya*, 1 (85), 41-46 [Ukrainian].
10. Trakhtenberh I.M., Babiienko V.V. (2013). Biolohichni naslidky zabrudnennia navkolyshnoho seredovyshcha nitrytamy ta nitratamy [Biological effects of environmental pollution with nitrites and nitrates]. - *Intehratyvna antropolohiia*, 1 (21), 37-39 [Ukrainian].
11. Frolov A.F., Zadorozhna V.I., Doan S.I. (2006). Voda yak faktor peredachi virusnykh infektsii [Water as a transmission factor for viral infections]. - *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*, 1, 65-69 [Ukrainian].
12. Sukhareva O.Yu., Delehan-Kokaiko S.V., Makarovych T.V., Sukharev S.M., Koval H.M. (2017). Yakist pytnoi vody detsentralizovanykh dzherel vodopostachannia mikroraionu Horiiany. [Quality of drinking water of decentralized sources of water supply in the district of Goryany]. - *Nauk. Visnyk Uzhhorod. un-tu (seriia Khimiya)*, 1 (37), 79-86 [Ukrainian].

Отримано 02.05.2019.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx).

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовки та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (аббревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог ДАК України, незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliterations> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the SAC (State Attestation Commission) of Ukraine, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.

