

ISSN: 2617-409X

APMM



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

2018

ACTUAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

ISSN (Online)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Актуальні проблеми сучасної
медицини**
Actual problems of modern medicine

Випуск I
Issue I

Започатковане 2017р.

електронне видання
electronic edition

Харків 2018

ISSN (Online)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Актуальні проблеми сучасної
медицини**
Actual problems of modern medicine

Випуск I
Issue I

Започатковане 2017р.

електронне видання
electronic edition

Харків 2018

The Journal contains articles devoted to the actual problems of modern medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU (protocol № 14 from 27.10 2017).

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: Belozorov I.V., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Deputy Editor-in-chief: Tsivenko O.I., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Technical editors:

Matvieienko M.S., V.N. Karazin KhNU.

Kozlov O.P., MD, PhD, Assos. Prof., V.N. Karazin KhNU.

Tynynyka L.N., PhD, Assos. Prof., V.N. Karazin KhNU.

Shevchenko O.O., MD, PhD, Assos. Prof., V.N. Karazin KhNU.

Shamoun E. Kamil, MD, PhD, Assos. Prof., V.N. Karazin KhNU.

Lebedynets D.V., MD, PhD, Assos. Prof., V.N. Karazin KhNU.

Members of the editorial board:

Khvorostov E.D., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Popov M.M., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU. Prof.

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Kudrevych O.V., MD, PhD, Assos. Prof.

V.N. Karazin KhNU.

Nikolenko E.Ya., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Vasylyev D.V., MD, PhD, Assos. Prof., Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences "Kyiv medical university".

Chernuskyi V.H., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Shevchenko N.S., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Gryshchenko M.G., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Danylenko G.M., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU

Prof., Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,

Ponomaryov V.I., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Mishchenko T.S., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Protsenko O.S., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Sherstyuk S.O., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Avdoshev Yu.V., MD, PhD, Prof., Research Institute of General and Urgent Surgery, Kharkov.

Logachov V.K., MD, PhD, Prof., V.N. Karazin KhNU.

Shevchenko R.S., MD, PhD, Prof., KhNMU.

Makarov V.V., MD, PhD, Prof., KhNMU.

Vereshchako R.I., MD, PhD, Prof., A.A. Bogomoletz NMU

Adam Gahonek, MD, PhD, Prof., Wroclaw University of Medicine (Poland).

Ilona Kulakiene, dr., MD, PhD, Prof., Lithuanian University of Health Sciences (Lithuania).

Editorial office:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody sq., 6.

Karazin Kharkiv National University School of medicine, office 582-a

Phone: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm>
(Open Journal System)

Articles have been internally and externally peer reviewed.

© V.N. Karazin Kharkiv National University, publishing, design, 2018

Журнал містить статті, присвячені актуальним проблемам сучасної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 14 від 27 жовтня 2017р).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: Белозьоров І.В., д.м.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Заступник головного редактора: Цівенко О.І. д.м.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Технічні редактори:

Матвієнко М.С., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Козлов О.П., к.м.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Тининика Л. М., к.б.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Шевченко О.О., к.м.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Шамун Каміль Єліасовіч, к.м.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Лебединець Д. В., к.м.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Члени редакційної колегії :

Хворостов Є.Д., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Попов М.М., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМН України

Кудревич О.М., к.м.н., доц., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Ніколенко Є.Я., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Васильєв Д.В. к.м.н., доц., директор Харківського інституту медицини та біомедичних наук

ПВНЗ «Київський медичний університет».

Чернуський В.Г., д.м.н., проф., ХНУ

імені В.Н. Каразіна.

Шевченко Н.С., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Грищенко М.Г., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Даниленко Г.М., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, директор ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

Пономарьов В.І., д.м.н., проф.,

ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Міщенко Т.С. д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Проценко О.С., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Шерстюк С.О., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Авдос'єв Ю.В., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Логачов В.К., д.м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Шевченко Р.С., д.м.н., проф., ХНМУ.

Макаров В.В., д.м.н., проф., ХНМУ.

Верещако Р.І., д.м.н., проф., НМУ ім. О.О.Богомольця.

Адам Жехонек, д.м.н., Вроцлавський Медичний Університет (Польща).

Ілона Кулакієне, д.пед.н., проф., Литовський університет медичних наук (Литва).

Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, Харків, майдан Свободи, 6.

Харківський Національний Університет

імені В.Н. Каразіна, Медичний факультет, к.582-а

Тел.: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm>
(Open Journal System)

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, оформлення, 2018

ЗМІСТ

Белозьоров І.В., Матвєєнко М.С., Кириченко М.І. «Медичний факультет Харківського Національного Університету імені В.Н. Каразіна з минулого в майбутнє».....	3
Загальна хірургія.	8
Бойко В.В., Белозьоров І.В., Кудревич А.Н., Новиков Е.А., Савви С.А., Грома В.Г., Саріан І.В., Бодрова А.Ю., Жидецкий В.В., Замятин Д.П. «Стентирование пищеводных анастомозов».....	8
Хворостов Е.Д., Гринёв Р.Н., Бычков С.А., Цивенко А.И., Шевченко Е.В. «Стандартизация подходов к применению малоинвазивных методов в лечении желчеистечения после лапароскопических холецистэктомий».....	12
Душик Л.Н., Черкова Н.В., Скалзуб Т.Е. «Миниинвазивные методы лечения жидкостных образований паренхиматозных органов и брюшной полости в плановой и неотложной абдоминальной хирургии»	16
Супрун О.М, Свергунова А.О, Свергунов А.О «Місце ксенотрансплантації серед існуючих інших видів трансплантації».....	24
Педіатрія	34
Sherstiuk S.A, Zubova Ye O, Nakonechna S. A. «Simulation-based medical teaching and learning in human anatomy».....	34
Акушерство та гінекологія.	38
Жилкова Є.С., Тищенко О.О., Феськов В.О., Феськов О.М., Федота О.М. «Вплив фрагментації ДНК у сперматозоїдах на розвиток ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення».....	38
Психіатрія, наркологія, неврологія та медична психологія	42
Водка М.Є., Алієва Т.А., Вашкіте І.Д. «Анімалотерапія як метод роботи з дітьми з ранньою затримкою психічного розвитку».....	42
Мікробіологія, дерматовенерологія, імунологія та алергологія	50
Чернуський В. Г., Попов М. М., Говаленкова О. Л., Летяго Г. В., Кашіна-Ярмак В. Л., Євдокимова Т. В. «Неспецифічні фактори імунітету у патогенезі бронхіальної астми у дітей»	50
Чернуский В. Г., Попов Н. Н., Говаленкова О. Л., Летяго А. В., Кашина-Ярмак В. Л., Евдокимова Т. В. «Диагностика аутоиммунного процесса при бронхиальной астме у детей с использованием антигенов бронхолегочной системы»	57
Маланчук С.Г. «Формування біоплівки полірезистентними штамами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> під впливом оптичного випромінювання синього та фіолетового спектрів».....	64
Попов М.М., Лядова Т.И., Сорокина О.Г. «Особенности продукции цитокинов при различных формах Эпштейна-Барр вирусной инфекции»	69
Клінічний випадок	77
Ромаданова О.И., Гужва Н.Ю., Крайз И.Г. «Аспекты позднего закрытия стента как осложнение коронарного стентирования на клиническом примере»	77

CONTENTS

Belozorov I.V., Matvieienko M.S., Kyrychenko M.I. «V.N Karazin Kharkiv National University school of medicine from past to future».....	3
General surgery.	8
Boyko V.V., Belozorov I.V., Kudrevich A.N., Novikov Y.A., Savvy S.A., Groma V.G., Sarian I.V., Bodrova A.Y., Zhidezky V.V., Zamyatin D. «Stenting of esophageal anastomosis».....	8
Khvorostov E.D., Hrynov R.N., Bychkov S.A., Tsivenko A.I., Shevchenko E.V «The standardisation of minimally invasive methods approaches in treatment of post-laparoscopic cholecystectomy bile leakage».....	12
Dushik L.N., Cherkova N.V., Skalozub T.E. «Mini-invasive methods of treatment of liquid formations of parhychymatic ogrgans and abdominal cavity in planned and urgent abdominal surgery».....	16
Suprun O.M., Sverhunova A.O., Sverhunov A.O. «The place of xenotransplantation among existing other kinds of transplplantation».....	24
Pediatrics	34
Sherstiuk S.A, Zubova Ye O, Nakonechna S. A. «Simulation-based medical teaching and learning in human anatomy».....	34
Midwifery and gynecology	38
Zhylkova Ye. S., Tischenko A.A., Feskov V.A., Feskov A. M, Fedota O.M «Influence of DNA fragmentation in the sperm on the development of embryos <i>in vitro</i> fertilization program».....	38
Psychiatry, narcology, neurology and medical psychology	42
Vodka M. Ye., Aliieva T. A., Vashkite I. D «Animal-assisted therapy as a method of working in children with early mental retardation».....	42
Microbiology, dermatovenereology, immunology and allergology	50
Chernuskyi V. H., Popov M. M., Hovalenkova O. L., Letiaho H. V., Kashina-Yarmak V. L., Yevdokymova T. V. «Non-specific factors of immunity in the pathogenesis of bronchial asthma in children».....	50
Chernuskyi V. H., Popov M. M., Hovalenkova O. L., Letiaho H. V., Kashina-Yarmak V. L., Yevdokymova T. V. «The diagnosis of the autoimmune process in bronchial asthma in children using antigens of the bronchopulmonary system»	57
Malanchuk S. G. «Pseudomonas aeruginosa multiresistant strains biofilms formation on the impact by led emission of blue and violet spectrum».....	64
Popov M.M., Liadova T.I., Sorokina O.G. «Features of cytokine production in different forms of Epstein-Barr virus infection».....	69
Clinical case	77
Romadanova O.I., Guzhva N.Y., Crayz I.G. «Aspects of late closing of the stent as complication of coronary stentigation in a clinical example».....	77

УДК 378.4.096(477.54-25) (091):61

**МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА З МИНУЛОГО В МАЙБУТНЄ****І. В. Белозьоров¹, М. С. Матвєєнко¹, М. І. Кириченко¹***1 - Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна*

У статті відображені основні історичні етапи становлення й еволюції медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Освітлені найвідоміші науковці 19-20 ст. імена й долі, яких щільно пов'язані з Каразінським університетом. Наведено відомості про відродження й діяльність факультету в період з 1993р. до теперішнього часу.

Ключові слова: Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, історія, науковці, історія медицини.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна засновано 17 листопада 1804 року та урочисто відкрито 29 (17 за старим стилем) січня 1805 року.

З моменту заснування, Каразінський університет є невід'ємною частиною культурної, наукової та освітньої історії України, займаючи на протязі всього свого існування провідні позиції серед вищих навчальних закладів.

На момент відкриття Університету, у його складі був створений медичний факультет. Тому історія медичного факультету починається саме з 29 січня 1805 року, що робить його найстарішим осередком вищої медичної освіти на теренах України.



Славна історія медичного факультету Каразінського університету створила численні сторінки в історії медицини.

Перші студенти-медики з'явилися в 1809-1810 рр. Так, за перші 30 років існування медичного факультету було випущено близько 300 лікарів. Але і до цього професори факультету не витрачали часу, а викладали медичні науки слухачам з Харківського колегіуму, керівники якого завжди підтримували університет і зокрема медичну освіту. Так, ще в 18 столітті, Харківський колегіум направляв до навчання при медичних закладах найкращих своїх учнів. Одним з таких «найкращих» учнів був Йосип Мухін, який став видатним медиком, засновником вітчизняної травматології. Ще один вихованець Харківського колегіуму, що добився успіху на ниві медицини, був Григорій Базилевич, що став першим вітчизняним клінічним професором.

У перші роки існування медичного факультету, значний вклад в його розвиток внесли:

- професор-хірург Павло Шумлянський – перший декан, один із засновників вітчизняної гістології, який сприяв розвитку медичної освіти та акушерської допомоги;
- ад'юнкт Людвіг Ванноті – перший викладач кафедри анатомії людини, що започаткував у Харкові анатомічний театр та музей;

- професор Іван Книгін (Булгаков) – родоначальник фізіологічної науки в Україні, перший професор анатомії і перший професор Харківського університету, що не був іноземцем.

Студентами, а потім і співробітниками медичного факультету були такі відомі вчені, як М.П. Трінклер, В.Я. Данилевський, В.П. Воробйов та багато інших.

Крім факультетських клінік, які беруть свій початок ще в 1814 році і в яких допомогу отримали десятки тисяч харків'ян, медичний факультет здійснював прийом і лікування пацієнтів на базі багатьох міських та губернських клінік.

Особливо довгим і плідним було співробітництво з Харківською Губернською Земською лікарнею (нині – Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня №3), Міською Олександрівською лікарнею (1 міська клінічна лікарня) і Харківським Військовим госпіталем.

В часи війн та епідемій працівники факультету не стояли осторонь, а активно проявляли ініціативу в допомозі постраждалим.

Так, в 1854 році, під час Кримської війни, за ініціативою професорів медичного факультету, в Харкові, через який транспортувалася велика кількість хворих і поранених, створили тимчасовий госпіталь на кілька тисяч пацієнтів. Роботу в відділеннях госпіталю взяли на себе співробітники та студенти медичного факультету.

У 1877 році, у зв'язку з російсько-турецькою війною, в урочистому залі університету влаштовували тимчасовий госпіталь для поранених і хворих. У бараках Червоного Хреста медичний факультет організував терапевтичну та хірургічну госпітальні клініки, в яких, крім співробітників факультету працювали також студенти.

Під час Першої світової війни, тимчасовий лазарет відкрили в біологічному корпусі Харківського університету. Завідувачем лазарету обрали професора хірургічної госпітальної клініки Юліана Пенського. Помічниками завідувача призначили студентів 5-го курсу. Роль сестер милосердя взяли на себе дружини та доньки співробітників університету.

У 1861 році, за ініціативою професора-хірурга Вільгельма Грубе, було створено Харківське медичне товариство. На той момент його підтримали, та стали співзасновниками 13 професорів медичного факультету університету. У 1910 році, за ініціативою Харківського медичного товариства було відкрито Жіночий медичний інститут, що згодом став фундаментом для створення інших медичних закладів Харкова. Першим директором цього інституту став заслужений професор Харківського університету Василь Данілевський [3,6].

У 1888 році студенти медичного факультету та співробітники факультетської клініки під керівництвом також професора Грубе брали участь в наданні швидкої допомоги та евакуації поранених з місця аварії потягу, в якому їхала царська сім'я.

За ініціативою викладачів медичного факультету в Харкові з'явилася перша станція швидкої допомоги. Ще в 1895 році приват-доцент судової медицини Емілій Беллін заснував «Гурток нічних чергувань» (потім «Товариство нічних чергувань лікарів у Харкові»). У 1909 році за ініціативою професора факультетської терапевтичної клініки Івана Оболенського було засновано товариство «Швидка допомога», серед співзасновників якого було багато професорів медичного факультету.

Медичний факультет, певним чином, був найближчий до населення, оскільки складався здебільшого з практикуючих лікарів. Нанесені на карту Харкова імена університетських медиків є безперечним доказом любові і вдячності суспільства за їхній внесок у науку і охорону здоров'я.

Наприклад, терапевт, професор кафедри лікарської діагностики Харківського університету, Петро Шатілов, здобув в народі прізвисько «професор околиць», бо безкоштовно допомагав незаможним мешканцям віддалених від центру районів міста. Безмірна самовідданість і співчуття до ближнього, проявлені цим вихованцем і співробітником медичного факультету, назавжди закріпили його ім'я в назві вулиці Шатилівській, і назві історичного району Шатилівка, де він жив і практикував [3].



Одна з вулиць Харкова носить ім'я професора Леонарда Гіршмана, відомого далеко за межами Харкова офтальмолога. Свого часу, щоб утримати знаменитість в Харкові, городяни зібрали значну грошову суму на влаштування для нього офтальмологічної лікарні, яка носить сьогодні ім'я свого першого завідувача.

Імена вчених-медиків Харківського університету, які зробили значний внесок у розвиток науки країни, носять також деякі науково-дослідні інститути. Так, Інститут проблем ендокринної патології названо на честь його засновника і першого директора Василя Данилевського, професора кафедри фізіології. Харківський науково-дослідний інститут судових експертиз носить ім'я заслуженого професора Миколи Бокаріуса, час завідування якого кафедрою судової медицини ознаменувався яскравим розквітом цієї дисципліни не тільки в Україні, але і в світі. Ім'я Михайла Ситенка, випускника, а потім і співробітника медичного факультету (помічник прозектора кафедри оперативної хірургії) носить Інститут патології хребта та суглобів. Інститут радіології носить ім'я випускника медичного факультету Сергія Григор'єва, що є одним із засновників практичної і наукової рентгенології України. Ім'я нобелівського лауреата Іллі Мечникова, що був вихованцем професора фізіології і декана медичного факультету І.П.Щелкова, носить інститут мікробіології та імунології.

І це лише мала частина медиків, імена яких не перше століття прославляють наш університет.

Тож вклад працівників і навіть студентів медичного факультету в життя Харкова є неоцінним.

У складі Харківського університету медичний факультет діяв до 1920 року, давши світу видатних лікарів та науковців-медиків. У 1920 році радянською владою Харківський університет було закрито і реформовано в Вільну академію теоретичних знань, але вже без медичного факультету. У 1933 році Харківський університет відродився, але вже без медичного факультету.

Лише на початку 90-х років XX століття, з набуттям Україною незалежності, медичну освіту в класичному Харківському університеті було відновлено.

Так, у березні 1993 року в Університеті за ініціативою ректора, професора Івана Євгеновича Тарапова та першого декана медичного факультету, професора Миколи Івановича Яблучанського було відроджено, та урочисто відкрито наш факультет.

На сьогодні медичний факультет є одним з провідних навчальних закладів, де готують висококваліфікованих лікарів європейського рівню. Важливою особливістю медичної освіти у стінах Каразінського університету є високий рівень знань в області фундаментальних наук, які отримують студенти практично на всіх факультетах класичного університету, що дозволяє

випускникам нашого факультету легко інтегруватися у сучасну систему охорони здоров'я та проводити клінічну практику на високому рівні в умовах стрімкого науково-технічного прогресу.

В цей час на медичному факультеті отримують вищу медичну освіту понад 4500 студентів із 60-ти країн світу.

Високий рівень підготовки фахівців у сфері охорони здоров'я підтверджується високим попитом на випускників медичного факультету. Студенти нашого факультету регулярно беруть призові та перші місця на республіканських, міжнародних конференціях та з'їздах.

Висока якість вищої медичної освіти забезпечується насамперед потужним науково-педагогічним колективом, до складу якого входять провідні клініцисти та науковці України. Так, на факультеті наукову, педагогічну та клінічну діяльність ведуть 370 викладачів. З них понад 40 професорів, та 150 доцентів, які працюють на 13 кафедрах, що базуються на 35-ти клінічних базах м. Харкова, кожна з яких є фаховим науково-клінічним та педагогічним центром державного значення.

На факультеті проводиться багато науково-дослідних робіт, метою яких є вирішення актуальних проблем сучасної медицини. З часів відродження медичного факультету, захищено понад 100 кандидатських та 25 докторських дисертацій. Загальна кількість наукових публікацій перевищує 3000.

Наші науковці отримали більше 250 патентів та стали організаторами біля 200 науково-практичних конференцій.

Не дивлячись на значні успіхи та стрімкий розвиток, адміністрація та колектив медичного факультету не зупиняються, та будують нові плани на найближче майбутнє. Так, вже найближчим часом з'явиться унікальний симуляційний центр, робота якого дозволить наблизити практичну частину навчання майже до реальних умов. Також, в цей час ведуться роботи по створенню університетської клініки, де студенти отримають можливість опановувати медичну науку в реальних клінічних умовах. Найближчим часом у розпорядженні студентів медичного факультету з'явиться велика читальна зала з сучасною навчальною та науковою літературою.



Таким **був** колись, таким **є сьогодні** і ще кращім **стане** в майбутньому медичний факультет Харківського університету.

Список літератури

1. 100-летие Харьковского научного медицинского общества 1861–1961. — К.: Здоров'я, 1965. — 260 с.
2. В.Н.Каразін. Діалоги у часі й просторі: дослідження і матеріали / Уклад. О.І. Вовк, С.М. Куделко; наук. ред. проф. С.І. Посохов. // Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна. — 2015. — С. 272.

3. Залюбовский В.И. Кафедра хирургических болезней каразинского университета: прошлое и настоящее / Залюбовский В.И. // Серия «Медицина». – № 16. – 2008. – С. 5-8.
4. Лебедев А.С. Харьковский коллегіум как просветительный центр слободской Украины до учреждения в Харькове университета. М.: В университетской типографии, 1886. 103 с.
5. Медицинский факультет харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805-1905) / под. ред. Скворцова И.П., Багалия Д.И. // Харьков «Печатное дело». – 1905-1905. – С. 314.
6. Павлова Т.Г. Негосударственная высшая школа Харькова в начале XX века: Монография / Павлов Т.Г. // Харьков: Издательство «Сага». – 2012. – С. 408.
7. Проценко Е.С., Кириченко М.И., Ремнева Н.А., Падалко В.И. Кафедра общей и клинической патологии: от истоков к современности / Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; Под ред. В.Н.Савченко. Х.: Изд-во ХНУ им.В.Н.Каразина, 2016. 187 с.: ил., портр.
8. Харьковское медицинское общество 1861–1911. Очерки его 50-летней деятельности. — Харьков, 1913. — 539 с.
9. Яблучанський М.І. Доторкнемося до історії відродження факультету / Яблучанський М.І. // ХНУ імені В.Н. Каразіна. – 1997. – 13с.
10. Матеріал промови декана медичного факультету Белозьорова І.В., присвяченої 213-річчю із дня заснування та 25-річчю від дня відродження медичного факультету Харківського національного університету В. Н. Каразіна.

V.N KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE FROM PAST TO FUTURE

I. V. Belozorov, M. S. Matvieienko, M. I Kyrychenko.

The article presents the main historical stages of the formation and evolution of the School of medicine of V.N Karazin Kharkiv National University. The most famous scientists of the 19th and 20th centuries are covered. Their names and fates are closely associated with Karazinsky. The information about the revival and activity of the faculty from 1993 up to the present time is given.

Key words: V.N Karazin Kharkiv National University, School of medicine, history, academics, history of medicine.

ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ

УДК 616.325/.34-089.843-06-089.843

СТЕНТИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДНЫХ АНАСТОМОЗОВ

**В. В. Бойко^{1,3}, И. В. Белозёров², А. Н. Кудревич², Е. А. Новиков², С. А. Савви^{1,3},
В. Г. Грома^{1,3}, И. В. Сариян¹, А. Ю. Бодрова³, В. В. Жидецкий¹, Д. П. Замятин³**

1 – ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМНУ»,

2 – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,

3 – Харьковский национальный медицинский университет

В основу данного исследования положен опыт лечения 57 пациентов, которые ранее перенесли операции по поводу рака желудка и пищевода. У этих больных были выявлены осложнения в виде рубцовой стриктуры пищеводного анастомоза и его несостоятельности. Больных с несостоятельностью эзофагогастроанастомоза было 9, с несостоятельностью эзофагоэнтероанастомоза – 11, с рубцовой стриктурой эзофагогастроанастомоза было 20, рубцовой стриктурой эзофагоэнтероанастомоза – 17. Всем больным было применено стентирование пищеводного анастомоза. Проведен анализ результатов использования указанного метода лечения.

Ключевые слова: гастрэктомия, субтотальная проксимальная резекция желудка, резекция пищевода, несостоятельность анастомоза, рубцовая стриктура анастомоза, стентирование пищеводного анастомоза.

Введение

Пищеводно-желудочная хирургия в настоящее время по-прежнему остается одним из наиболее технически сложных направлений в хирургии пищеварительного тракта. Связано это, как правило, с достаточно высокими показателями послеоперационной летальности, которая после гастрэктомии и резекции пищевода по данным различных источников составляет от 3,3 до 26,1% [5, 8]. Несостоятельность пищеводно-желудочных анастомозов наблюдаются у 2,2–5,91%, пищеводно-кишечных – у 6,3–32,0% больных [5, 8]. После гастрэктомии, резекций желудка и пищевода стенозы анастомозов формируются у 9–30% пациентов [7]. При использовании оперативного лечения стриктур пищеводных анастомозов летальность достигает 25%, в связи с чем в последнее время приоритет отдаётся поиску более эффективных миниинвазивных методов лечения стенозированных анастомозов [6]. Это способствовало созданию определенных устройств, развитию и дальнейшему применению эндоскопических технологий, которые в настоящее время являются ведущими в лечении стриктур пищеводных анастомозов [3, 6, 7]. Используются следующие способы реканализации просвета рубцовых стенозов анастомозов: лазерная, электро-, аргонплазменная коагуляция, баллонная дилатация и бужирование.

Однако, несмотря на то, что в большинстве случаев получается расширить просвет в зоне сужения, из-за невозможности за один сеанс достичь положительного эффекта приходится выполнять повторные манипуляции [6, 7].

Как один из самых эффективных, миниинвазивных и безопасных методов лечения всё чаще используется эндоскопическое стентирование пищеводных анастомозов. Более того, применение этой методики при несостоятельности пищеводных анастомозов часто способствует спасению жизни больного при этом грозном осложнении [1, 2, 4, 9]. Для этого используют нитиноловые стенты, преимущественно с покрытием, которые обладают свойством самостоятельно расширяться. Преимуществом этих стентов является также наличие у некоторых моделей антимиграционного механизма. Также рефлюкс содержимого желудка или кишки в пищевод ликвидируется благодаря встроенному антирефлюксному клапану [9]. Кроме того, считается, что стентирование нитиноловых саморасширяющихся стентов является достаточно эффективной и безопасной процедурой [1, 2, 4, 9].

Цель исследования: проанализировать результаты применения стентирования пищеводных анастомозов при рубцовых стриктурах и несостоятельности пищеводных анастомозов.

Материалы и методы

За период с 2006 по 2016 годы на базе ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т.Зайцева НАМНУ» нами был накоплен опыт по применению стентов при лечении послеоперационных осложнений в зоне пищеводных анастомозов таких, как рубцовая стриктура анастомоза и несостоятельность анастомоза. Было произведено стентирование анастомозов 37 пациентам с рубцовой стриктурой пищеводного анастомоза, 20 пациентам – по поводу несостоятельности пищеводного анастомоза. 17 больных с рубцовой стриктурой пищеводного анастомоза ранее перенесли гастрэктомию по поводу рака желудка, 4 пациента – субтотальную проксимальную резекцию желудка по поводу рака кардиального отдела желудка, 10 – резекцию пищевода с эзофагогастропластикой по Льюису по поводу рака пищевода, 6 – резекцию пищевода с эзофагогастропластикой по Гарлоку по поводу рака пищевода. 10 больных с несостоятельностью пищеводных анастомозов перенесли ранее гастрэктомию по поводу рака желудка, 4 – субтотальную проксимальную резекцию желудка по поводу рака кардиального отдела желудка, 5 – резекцию пищевода с эзофагогастропластикой пищевода по Льюису по поводу рака пищевода, 1 – комбинированную гастрэктомию с пластикой желудка илеоцекальным сегментом.

Для стентирования пищевода применялись стенты фирм M.I.Tech Co., Korea: – 29 и Boston Scientific Corp., USA: покрытые пищеводные Ultraflex – 28.

На начальных этапах стенты устанавливались под рентгенологическим контролем в режиме ангиографа. Перед процедурой больным проводилась премедикация. Пациенты принимали водорастворимый контраст для визуализации зоны несостоятельности анастомоза или для определения начала рубцовой стриктуры анастомоза и её протяженности. Ставились рентгенконтрастные кожные метки. Также производилось эндоскопическое исследование. Эндоскоп проводился до верхнего края рубцовой стриктуры анастомоза или до зоны свищевого отверстия. Затем дистальнее анастомоза проводилась струна – направитель. Эндоскоп извлекался. После проведения доставочного устройства по струне под рентгенологическим контролем до необходимого уровня проводилось высвобождение стента. После окончательного раскрытия стента также выполнялся рентгенологический и эндоскопический контроль. По мере развития технологии процедура стентирования стала выполняться только под визуальным эндоскопическим контролем с последующим рентгенологическим контролем после установки стента.

Результаты и обсуждение

Успешная установка стента произведена в 100 % случаев. Клинический эффект был достигнут у всех пациентов. Сразу после стентирования больные могли принимать жидкость с последующим расширением диеты, согласно рекомендациям Университета Виргинии.

Больным с несостоятельностью пищеводных анастомозов в дальнейшем проводилось лечение местных осложнений: местный перитонит в результате затёков в зоне несостоятельности лечился путём проведения антибактериальной терапии и санационных промываний через установленные дренажи в брюшной полости. Лечение эмпиемы плевры в зоне затёков вследствие несостоятельности пищевода – желудочных анастомозов после резекции пищевода помимо антибактериальной терапии включало проточное дренирование плевральной полости с переходом на пункционный метод под контролем УЗИ после постепенного отграничения воспалительного процесса.

Все пациенты с несостоятельностью пищеводных анастомозов были выписаны из стационара без признаков несостоятельности анастомозов в удовлетворительном состоянии.

У всех пациентов со стриктурами пищеводных анастомозов, которым был установлен стент, отмечены хорошие функциональные результаты. Сразу же наблюдалось существенное уменьшение дисфагии. Через 3 – 5 суток после стентирования явления дисфагии полностью исчезали.

В ближайшем послеоперационном периоде наблюдали 4 случая миграции стента: в одном случае – проксимальная, 3 случая – дистальная. Была произведена репозиция стентов с положительным эффектом.

Выводы

1. Стентирование пищевода саморасширяющимися стентами с покрытием является методом выбора при лечении пациентов с несостоятельностью пищеводных анастомозов и позволяет избежать травматичных операций, особенно у ослабленных больных, а также позволяет спасти жизнь больным при этих тяжелых осложнениях.

2. При рубцовых стриктурах пищеводных анастомозов, особенно при неэффективности других методов лечения (бужирование, баллонная дилатация) стентирование также является очень эффективным миниинвазивным методом, позволяющим восстановить проходимость желудочно – кишечного тракта и улучшить качество жизни больным, а также является альтернативой травматичным операциям по коррекции стриктуры пищеводного анастомоза.

Список литературы

1. Бобров О.Е. Лечение несостоятельности пищевода - тонкокишечного анастомоза / О.Е. Бобров, С.И. Киркилевский, В.И. Бучнев [и др.] // Таврический медико - биологический вестник. – 2005. – №1. – С.11 – 13
2. Бобров О.Е. Принципы лечения несостоятельности пищевода- тонкокишечного анастомоза после гастрэктомии / О.Е. Бобров, С.И. Киркилевский, В.И. Бучнев [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – №5; – 1 (9). – С.18 – 20.
3. Галлингер Ю.И. Эндоскопическое лечение рубцовых стенозов пищевода / Ю.И. Галлингер, Э.А. Годжелло // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – №5. – С. 33–39.
4. Ганул В.Л. Рак пищевода: руководство для онкологов и хирургов / В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский. – Киев. 2003. – 200 с.
5. Давыдов М.И. Рак пищевода / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди. – М.2007. – 392с.
6. Кувшинов Ю.П. Эндоскопическая хирургия опухолевых и послеоперационных стенозов у

- больных раком пищевода и желудка / Ю.П. Кувшинов, Б.К. Поддубный, О.Н. Ефимов [и др.] // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, №3. – С.72–78.
7. Хаджибаев А.М. Эндоскопическая электрокоагуляция в лечении рубцовых сужений пищеводных анастомозов / А.М. Хаджибаев, З.М. Низаходжаев, Л.П. Струцкий, Н.З. Мадрахимов // Тез. докл. М. – 1999. – С. 310–311.
8. Черноусов А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов. – М.: АСТ, 2004. – 336 с.
9. Radecke K. Impact of self – expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients / K. Radecke, G. Gerken, U. Treichel // Gastrointest. Endosc. – 2005. – V.61, № 7. – P. 812–818.

СТЕНТУВАННЯ СТРАВОХІДНИХ АНАСТОМОЗІВ

**В. В. Бойко^{1,3}, І. В. Белозьоров², А. М. Кудревич², Є. А. Новіков², С. О. Савві^{1,3},
В. Г. Грома^{1,3}, І. В. Саріан¹, А. Ю. Бодрова³, В. В. Жидецький¹, Д. П. Замятин.³**

В основу даного дослідження покладено досвід лікування 57 хворих, які раніше перенесли операції з приводу раку шлунка та стравоходу. У даних пацієнтів розвинулися ускладнення у вигляді неспроможності стравохідних анастомозів і рубцевої стриктури стравохідного анастомозу. Хворих з неспроможністю езофагогастроанастомозу було 9, з неспроможністю езофагоентероанастомозу – 11, з рубцевою стриктурою езофагогастроанастомозу було 20, рубцевою стриктурою езофагоентероанастомозу – 17. Всім хворим було застосовано стентування стравохідного анастомозу. Проведена оцінка результатів використання зазначеного методу лікування.

Ключові слова: гастректомія, субтотальна проксимальна резекція шлунку, резекція стравоходу, неспроможність анастомозу, рубцевий стеноз анастомозу.

STENTING OF ESOPHAGEAL ANASTOMOSIS

**V. V. Boyko, I. V. Belozorov, A.N. Kudrevich, Y. A. Novikov, S. A. Savvy, V. G. Groma,
I. V. Sarian, A. Y. Bodrova, V. V. Zhidezky, D. P. Zamyatin.**

This study based on the experience of treatment of 57 patients who previously were operated at the clinic for cancer of the stomach and esophagus. These patients had complications in the form of esophageal anastomotic leakage and esophageal anastomotic stricture. There were 9 patients with esophageal-gastric anastomotic leakage, 11 patients with esophageal - intestinal anastomotic leakage, 20 patients with a stricture of esophageal - gastric anastomosis, 17 patients with a stricture of esophageal - intestinal anastomosis. All the patients were undergone stenting of esophageal anastomosis. The results of using this method of treatment were estimated.

Key words: gastrectomy, subtotal proximal resection of stomach, resection of the esophagus, anastomotic leakage, anastomotic stricture, stenting of esophageal anastomosis.

УДК: 616.366-089.87-008.8-089

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ПРИМЕНЕНИЮ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЙ

Е. Д. Хворостов, Р. Н. Гринёв, С. А. Бычков, А. И. Цивенко, Е. В. Шевченко.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

В работе проведен анализ результатов хирургического лечения 10243 больных желчнокаменной болезнью, которым выполнили лапароскопическую холецистэктомию. Желчеистечение в послеоперационном периоде наблюдали у 60 (0,59%) больных. Разработанная хирургическая тактика базируется на данных ультрасонографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии позволяет улучшить результаты лечения и избежать гнойно-септических осложнений и летальных исходов. Консервативное лечение, малоинвазивные эндоскопические, пункционные под контролем ультрасонографии методы и релапароскопия были эффективными у 52 (86,7%) больных.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, желчеистечение, хирургическая тактика, релапароскопия

Введение

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) в настоящее время получила широкое распространение в лечении различных форм желчнокаменной болезни (ЖКБ). Несмотря на достаточно большой накопленный опыт выполнения ЛХЭ и её высокую эффективность, возможность возникновения интра- и послеоперационных осложнений, существенно влияющих на результаты оперативного лечения, пролонгирующих сроки послеоперационного периода и в значительной мере определяющих исход заболевания остается достаточно высокой. Ведущее место в структуре послеоперационных осложнений после ЛХЭ занимает наружное или внутрибрюшное желчеистечение (ЖИ) в раннем послеоперационном периоде, которое следует рассматривать как самостоятельную проблему, поскольку оно может иметь очень серьёзные последствия и быть опасным для жизни [1,2,3]. Основные причины послеоперационного ЖИ – аберрантные печечно-пузырные протоки ложа желчного пузыря (ходы Люшка), негерметичность культы пузырного протока и ятрогенные повреждения магистральных желчных протоков.

Целью данного исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения больных ЖКБ, у которых развилось наружное или внутрибрюшное ЖИ путём стандартизации показаний и технического совершенствования применения релапароскопии, трансдуоденальных эндоскопических вмешательств, пункционных методов под контролем УЗИ и их комбинаций, для снижения числа лапаротомных операций.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении больных

желчекаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», № 0100U005308.

Проведен анализ результатов хирургического лечения 10243 пациентов, которым была выполнена ЛХЭ по поводу различных форм ЖКБ в клинике хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина с апреля 1994 по январь 2017 года. Диагностическая программа включала в себя стандартное общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), по показаниям – эндоскопическая ретроградная холангиопакреатография (ЭРХПГ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости. Все вмешательства завершали дренированием брюшной полости одним либо двумя дренажами. В раннем послеоперационном периоде у 60 (0,59%) больных отмечено ЖИ. Женщин было 48 (80%), мужчин – 12 (20%). Средний возраст пациентов составил $56,8 \pm 6,2$ года.

ЖИ наблюдалось у 20 (33,3%) больных, оперированных по поводу хронического холецистита, и у 40 (66,7%) – по поводу острого холецистита. У 50 (83,3%) больных отмечалось поступление желчи по дренажу, а у 10 (16,7%) пациентов – скопление желчи в брюшной полости диагностировано после удаления дренажей.

Следует отметить, что из данной группы нами были исключены больные, причиной ЖИ у которых были ятрогенные повреждения магистральных внепеченочных желчных протоков.

Нами изучена частота и причины ЖИ в раннем послеоперационном периоде. Для оценки послеоперационного ЖИ учитывался как суточный дебит желчи по дренажам брюшной полости, так и данные УЗИ – определяли объём отграниченного скопления жидкости в проекции ложа удаленного желчного пузыря, а также локализацию и объём свободной жидкости в брюшной полости.

Результаты исследования и их обсуждение

У 21 (35%) больных ЖИ с дебетом желчи по дренажу в объеме 150-200 мл в сутки и при отсутствии клиники желчного перитонита при УЗИ выявлен выпот с незначительным жидкостным образованием в ложе желчного пузыря, что потребовало проведения активной аспирации, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. На фоне проводимого консервативного лечения под контролем УЗИ наблюдали уменьшение выпота в области ложа желчного пузыря. ЖИ по контрольному дренажу наблюдалось в течение 3-5 суток и заканчивалось под воздействием консервативной терапии без отдаленных осложнений.

При наличии ЖИ по контрольному дренажу более 200 мл в течение 2-3 суток после операции, 21 (35%) больным проводили декомпрессию билиарного дерева путём эндоскопической папиллотомии или с проведением назобилиарного дренажа. Патогенетически обоснованным методом лечения послеоперационного ЖИ является декомпрессия билиарной системы. У 10 (16,7%) пациентов эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с назобилиарным дренированием оказалось эффективным и ЖИ было купировано в течение 5-8 суток. При безуспешности или неэффективности ЭРХПГ, сохранении либо усилении болей в животе, симптомов интоксикации и раздражения брюшины 11 (18,3%) больным была выполнена релапароскопия. При санационной релапароскопии без технических трудностей выполняли дополнительную электрокоагуляцию ложа желчного пузыря, клипирование ходов Люшка или несостоятельной культы пузырного протока, адекватную санацию и дренирование брюшной полости. Если в ходе выполнения релапароскопии имелись признаки ятрогенного повреждения внепеченочных желчных протоков, то обязательным считали выполнение интраоперационной холангиографии через культю пузырного протока, что было произведено 7 пациентам. У 10

(16,7%) больных скопление желчи в брюшной полости было выявлено по данным УЗИ после удаления дренажей. У 6 (10%) из них выполнялась релапароскопия с санацией брюшной полости и дренированием, а у 4 (6,7%) – ограниченное скопление желчи в подпеченочном пространстве эвакуировано пункционным методом под контролем УЗИ.

Осложнений при применении данной тактики не наблюдалось. Лапаротомия была выполнена у 8 (13,3%) больных. У 5 (8,3%) пациентов лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости была выполнена по поводу разлитого желчного перитонита на ранних этапах освоения лапароскопических технологий и у 1 (1,7%) больного при выявлении краевого повреждения гепатикохоледоха произведено ушивание дефекта и дренирование холедоха по Вишневному.

У 2 (3,3%) пациентов причиной послеоперационного ЖИ был дефект гепатикохоледоха более чем на 2/3 его диаметра. Этим больным выполнили наложение гепатикоюноанастомоза на выключенной петле тонкой кишки по Ру с адекватной санацией и дренированием брюшной полости.

Оценка непосредственных результатов в послеоперационном периоде показала, что у 4 больных отмечались осложнения в виде нагноения послеоперационных ран и у 2 — продолжающееся желчеистечение, которое потребовало выполнения повторной релапароскопии с последующим успешным выздоровлением больных.

При наблюдении за больными в отдаленном послеоперационном периоде (от 1 года до 12 лет) клинических данных за развитие стриктур магистральных желчных протоков не выявлено.

Выводы

Желчеистечение в послеоперационном периоде в настоящее время является одним из наиболее частых осложнений ЛХЭ, рутинное дренирование подпеченочного пространства способствует ранней диагностике послеоперационных осложнений.

При желчеистечении более 200 мл в сутки, необходимо выполнение эндоскопической ретроградной холангиографии с целью диагностики повреждения магистральных желчных протоков, при подтверждении травмы гепатикохоледоха показана реконструктивная операция лапаротомным доступом.

Желчеистечение по дренажу, сопровождающиеся явлениями желчного перитонита либо значительным скоплением желчи в брюшной полости при отсутствии травмы гепатикохоледоха требует выполнения релапароскопии с диагностической и лечебной целью.

Стандартизация комплексного применения релапароскопии, трансдуоденальных эндоскопических вмешательств и пункционных методик позволяет существенно уменьшить число лапаротомных операций для коррекции возникших осложнений.

Литература

1. Абу Шамсия Р.Н. Эндовидеохирургия в лечении послеоперационных внутрибрюшных осложнений / Р.Н. Абу Шамсия // Хірургія України. — 2012.— №4.— С. 93—99.
2. Нестандартные лапароскопические операции при технически сложных холецистэктомиях/ В.В. Грубник, А.И. Ткаченко, М.В. Прикупенко [и др.] // Шпитальна хірургія. -2013.- №1,Т.61.-С.32-35.
3. Fu C.Y. The effects of repeat laparoscopic surgery on the treatment of complications resulting from laparoscopic surgery / C.Y. Fu, C.H. Hsieh, C.H. Shih [et al.] // Am. Surg. – 2012. – № 9, Vol.78. – P. 926–932.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ В ЛІКУВАННІ ЖОВЧОВИТІКАННЯ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЙ

Є. Д. Хворостов, Р. М. Гриньов, С. О. Бичков, О. І. Цівенко, Є. В. Шевченко.

У роботі проведено аналіз результатів хірургічного лікування 10243 хворих на жовчнокам'яну хворобу, яким виконали лапароскопічну холецистектомію. Жовчовитікання в післяопераційному періоді спостерігали у 60 (0,59%) хворих. Розроблена хірургічна тактика базується на даних ультрасонографії і ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатікографії і дозволяє поліпшити результати лікування і уникнути гнійно-септичних ускладнень і летальних випадків. Консервативне лікування, мініінвазивні ендоскопічні, пункційні під контролем ультрасонографії методи і релапароскопія були ефективними у 52 (86,7%) хворих.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, лапароскопічна холецистектомія, жовчовитікання, хірургічна тактика, релапароскопія.

THE STANDARDISATION OF MINIMALLY INVASIVE METHODS APPROACHES IN TREATMENT OF POST-LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY BILE LEAKAGE

E. D. Khvorostov, R. N. Hrynov, S. A. Bychkov, A. I. Tsivenko, E. V. Shevchenko.

The paper analyses the results of surgical treatment of 10243 patients with cholelithiasis who underwent laparoscopic cholecystectomy. In the early postoperative period 60 patients (0.59%) had bile leakage. Developed surgical technique based on ultrasound data and endoscopic retrograde cholangiopancreatography can improve the results of treatment and avoid septic complications and lethal outcomes. Conservative treatment, minimally invasive endoscopic techniques, ultrasound guided puncture methods and relaparoscopy were effective in 52 patients (86,7%).

Key words: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, bile leakage, surgical tactics, relaparoscopy.

УДК: 616.37-002.1-089.168

МИНИИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В ПЛАНОВОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Л. Н. Душик¹, Н. В. Черкова², Т. Е. Скалозуб³

1 Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, кафедра Хирургических болезней. г.Харьков,

2 Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, кафедра Хирургических болезней.

3. Харьковская клиническая больница 2 на железнодорожном транспорте филиал «ЦОЗ» ПАТ «УкрЗАЛІЗНИЦЯ».

Проблема диагностики и лечебно-тактические критерии при жидкостных образованиях брюшной полости и забрюшинного пространства непаразитарного генеза остается нерешенной. Целью данного исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения больных с жидкостными образованиями паренхиматозных органов, брюшной полости и забрюшинного пространства путем комплексного применения миниинвазивных методов диагностики и хирургического лечения. Были проведены клиничко-физикальные, затем клиничко-лабораторные методы обследования пациентов, при выполнении которых были заподозрены жидкостные образования. При сравнении различных методов хирургического лечения непаразитарных жидкостных образований паренхиматозных органов, брюшной полости было установлено, что применение малоинвазивных методов позволило в значительной степени улучшить медико-социальные показатели в данной группы больных.

Ключевые слова: жидкостные образования брюшной полости, кисты, пункции, ультразвуковое исследование.

Введение

За последние годы отмечено неуклонный рост заболеваний поджелудочной железы, а именно панкреатита, опухолей поджелудочной железы, разнообразных и, часто тяжелых, осложнений и последствий панкреатита, таких, как панкреатические кисты, свищи и т.д. Чаще всего образованием кист осложняются тяжелые формы острого деструктивного панкреатита, при котором частота кист достигает около 50% [1,2,3]. При этом, проблема диагностики и лечебно-тактические критерии при жидкостных образованиях брюшной полости и забрюшинного пространства не паразитарного генеза остается не решенной.

Большое разнообразие морфологии панкреатических кист, в частности состояния их стенки, характера содержимого, не позволяет однозначно во всех случаях подходить к выбору тактики лечения больных с кистозными образованиями поджелудочной железы. В значительной степени показаниями к операции и выбор ее конкретного метода определяются стадией формирования

панкреатической кисты и ее стенок, а также необходимостью коррекции причин развития панкреатита [2].

Одним из самых сложных и нерешенных вопросов постнекротических кист поджелудочной железы считается их лечение. Многие хирурги, учитывая возможность развития осложнений кисты, рассматривают необходимость проведения ранних операций, после того как поставлен диагноз. Так, нагноение встречается в 52,9% случаев, перфорация в свободную брюшную полость - в 13,6% случаев, аррозивные кровотечения - в 4,7% случаев, злокачественное перерождение - в 1,6% всех кист поджелудочной железы [2,3].

Тактика при выборе способов хирургического лечения псевдо кист поджелудочной железы до конца не определена, но основные ее положения заключаются в следующем [2]:

1. Операция при не осложненных кистах поджелудочной железы показана при "сформировавшейся" фиброзной капсуле в сроки, не раньше 3-4 месяцев с момента острого панкреатита, или кистозном образовании при хроническом панкреатите, в том числе и с дилатацией Вирсунгова протока. Методом выбора в данной ситуации является один из вариантов внутреннего дренирования.

2. В случае развития угрожающих жизни осложнений, независимо от характера стенок кисты, наиболее целесообразным является наружное дренирование с активной аспирацией.

3. Чрескожное дренирование под контролем ультразвука достаточно эффективно при выявлении парапанкреатических "свежих" жидкостных скоплений, в том числе и инфицированного характера.

Резекционные вмешательства на поджелудочной железе применимы и целесообразны только в отдельных, анатомически благоприятных случаях, при небольших истинных кистах железы, локализующихся в основном в дистальных отделах железы. При псевдокистах, стенки которых образованы соседними органами, подобные операции не выполнимы. Маленькие кисты поджелудочной железы, хотя и увеличиваются со временем, однако не вызывают повышения смертности у таких пациентов. Лучшим методом ведения таких больных является наблюдение [3].

Отсутствие единого подхода в диагностике и лечении кист поджелудочной железы, часто неудовлетворительные результаты оперативного лечения данной патологии вызвало необходимость к проведению исследований по данной проблеме [3].

По данным аутопсии, кисты печени встречаются примерно в 0,8% населения, а частота не выявленных непаразитарных кист печени достигает 1,86%. У женщин кисты печени встречаются в 3-5 раз чаще, чем у мужчин, проявляются в период между 30 и 50 годами жизни [4,5]. Кисты печени делят на истинные и ложные. Согласно современным патогенетическим подходам, истинные кисты в печени возникают из аберрантных желчных ходов, то есть во время эмбрионального развития не происходит подключение к системе желчных путей отдельных внутридольковых и междольковых желчных ходов; отсутствие инволюции этих ходов является причиной развития кист печени [4]. Ложные кисты печени развиваются после травматического центрального или подкапсульного разрыва печени, их стенка состоит из фиброзно-измененной ткани печени. Ложные кисты печени могут также образовываться после лечения абсцесса печени, эхинококэктомии. Основными методами диагностики брюшной полости является ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) [5].

При таком заболевании как поликистоз печени, радикальной операцией считается трансплантация печени. Условно-радикальные операции при кистах печени: вылущивание кисты с ее оболочками; удаление пораженной части печени иссечение стенки кисты. Паллиативные операции при кистах печени: вскрытие и опорожнение кисты марсупиализация кисты,

цистознтеро-, цистогастроанастомоз. Ранее придерживались следующих показаний к оперативному лечению кист печени: абсолютные: нагноение, разрыв, кровотечение. Условно-абсолютные: гигантская киста любой локализации (более 10 см в диаметре), киста с центральным расположением в воротах печени (со сдавливанием желчного тракта и / или с явлениями портальной гипертензии) киста с выраженными проявлениями (постоянные боли в подреберье, нарушение пищеварения, похудения и др.). Относительные: кисты больших размеров (от 3 до 10 см в диаметре) изолированная киста III-IV сегментов; рецидивирующие кисты печени в случае неэффективности методов пункционного лечения. Больные с кистами печени диаметром до 3 см подлежат диспансерному наблюдению [4].

Основные методы лечения небольших солитарных кист - пункция или дренирование под контролем УЗИ или КТ с последующим введением в просвет склерозирующего раствора (96% этилового спирта, 87% раствора глицерина). Применение чрескожной прицельной аспирационной биопсии печени позволяет определить характер ее содержания с целью проведения дифференциальной диагностики с опухолями [4,5].

В настоящее время решения данной проблемы претерпевает определенные изменения. Так, лапаротомные операции выполняются достаточно редко, поскольку даже при гигантских кистах (более 20 см в диаметре) возможно эффективное применение склерозирующей терапии под контролем УЗИ или видеолапароскопии (фенестрация). Летальность при этом вмешательстве отсутствует, а частота послеоперационных осложнений составляет менее 0,5% [5].

Гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и осложнения после операций занимают одно из основных мест среди хирургической патологии, представляя один из самых драматичных разделов клинической медицины. Интраабдоминальные абсцессы является одним из самых распространенных и тяжелых осложнений травм и заболеваний органов брюшной полости. Частота их составляет, по данным литературы, от 0,8% до 30-35% [6,7]. Поэтому, вопрос их профилактики и лечения является актуальным в клинической хирургии. Открытые операции при интра- и экстраорганных абсцессах брюшной полости до настоящего времени сопровождаются тяжелыми осложнениями и высокой летальностью [6,7].

Общепринятый стандарт операции больных с абсцессами брюшной полости, предусматривает устранение гнойного очага с помощью дренирования этой зоны лапаротомным или лапароскопическим доступом. В последнее время, в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику современных средств медицинской визуализации стало достаточно быстро развиваться одно из направлений миниинвазивной хирургии - чрескожные вмешательства под контролем ультразвукового сканирования (УЗС) или рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) [6,8]. Однако, хотя при этом методе результаты лечения улучшились, все же по данным разных авторов, количество осложнений продолжает оставаться значительным [8]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения возможностей миниинвазивных вмешательств под визуальным контролем в лечении полостных образований брюшной полости.

За последние годы также отмечено увеличение числа больных с механической желтухой. Механическая желтуха - угрожающее жизни состояние, развивающееся вследствие нарушения природного пассажа желчи из печени по желчным протокам дальше в 12-перстную кишку на любом уровне, возникает как осложнение заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Результатом прогрессирования желтухи является быстрое развитие печеночной недостаточности, а при отсутствии адекватной медицинской помощи летальный исход. Заболевания в результате, которых развивается механическая желтуха могут иметь опухолевую

или неопухолевую природу. Лечение механической желтухи является многоэтапным. На первом этапе задачей лечения является восстановление желчеоттока из печени. Решить эту задачу можно как традиционным хирургическим путем, так и с помощью малоинвазивных технологий. Результатом лечения является исчезновение желтухи, печеночной недостаточности, улучшение состояния пациента. Задачей второго этапа лечения механической желтухи является устранение причины, вызвавшей желтуху. Для купирования желтухи на первом этапе применяются декомпрессионные малоинвазивные хирургические вмешательства. В зависимости от доступа они условно разделяются на пункции из чрескожного доступа и транспапилярные[8].

В связи с этим **целью исследования** является улучшение результатов хирургического лечения больных с жидкостными образованиями непаразитарной этиологии паренхиматозных органов, брюшной полости и забрюшинного пространства путем комплексного применения миниинвазивных методов диагностики и хирургического лечения.

Материалы и методы

В клинике хирургических болезней ХНУ имени В.Н. Каразина УЗИ органов брюшной полости было проведено с помощью аппаратуры Sonoace 4800 фирмы "Medison", Toshiba Nemio и ультразвуковой диагностической системой экспертного класса Philips HDI 4000 с конвексными датчиками с частотой от 2 до 5 МГц, в режиме реального времени. Для этого были использованы комплекты для проведения видеолaparоскопических хирургических вмешательств - "Эндомедиум", Россия; Karl Storz, Германия.

Для пункционных манипуляций применяли следующие методы: «Free hand», который позволяет смещать или обходить потенциально опасные в плане повреждения органы и структуры, при невозможности прямолинейного продвижения иглы для пункции. А также метод с использованием насадок для пункции, когда пункционная игла проходит по четко заданной траектории. На экране телемонитора УЗИ аппарата выводили орган-мишень, в данном случае это любая жидкостная структура. С помощью цветного доплеровского картирования определяли акустическое окно-бессосудистую зону для прохождения иглы для пункции. Пункцию выполняли в условиях местной анестезии. Для этого использовали иглы типа Chiba, а для дренирования - катетеры типа Pig tail соответственно. Время установки дренажей определяли по клиническими и сонографическими признакам. В послеоперационном периоде проводили УЗИ: в первые 3 дня ежедневно, затем по показаниям. В отдаленном периоде - через 1, 3, 6, 12 месяцев соответственно.

Всем пациентам была выполнена ультрасонография, при которой уточняли локализацию, количество жидкостных образований, их объем. При множественных жидкостных образованиях определяли связь между ними. В 4-х случаях для уточнения диагноза выполняли КТ. Это обусловлено невозможностью адекватной подготовки пациента с пневматозом кишечника на фоне развития панкреатита к УЗИ. В дальнейшем определяли показания к выполнению пункции под контролем сонографии, лапароскопического или лапаротомного метода лечения. Для уточнения диагноза под контролем УЗИ выполняли пункцию - аспирационный забор материала, который оценивали макроскопически, а также проводили на цито-, гисто-, биохимическое и бактериологическое исследования. В некоторых случаях такое вмешательство было первым этапом лечения, что позволило адекватно подготовить пациента ко второму этапу радикальной операции, а в большинстве случаев миниинвазивные методы лечения были радикальными.

Среди 62 пациентов с псевдокистой поджелудочной железы (53 мужчин и 9 женщин), средний возраст пациентов составил $42,3 \pm 11,6$ лет, жидкостные образования располагались в области «хвоста и тела» поджелудочной железы. Дренирование под контролем УЗИ выполнено

38 пациентам, 14 - выполнено видеолапароскопическое дренирование кисты поджелудочной железы при условии невозможности определения акустического окна и наличии псевдокисты поджелудочной железы на фоне желчекаменной болезни. У 10 пациентов выполнено наружное дренирование с помощью лапаротомии. Для дренирования использовали катетеры типа Pig tail F6-9.

Среди 43 пациентов с непаразитарными кистами печени (19 мужчин и 24 женщины), средний возраст пациентов составил $48,7 \pm 9,4$ лет. В одном случае был обнаружен поликистоз, в 23 случаях - солитарные кисты печени, которые сочетались с желчекаменной болезнью (ЖКБ). В 31 случаях кисты были в правой доле (V-VI сегменты), в 12 случаях - в левой части (III, IV сегменты). На диафрагмальной поверхности было обнаружено 35 кист, на висцеральной - 8, соответственн. Для дренирования использовали катетеры типа Pig tail F6. Пациенты с кистами малых (до 50мм в диаметре) размеров подлежали динамическому наблюдению. Это обусловлено тем, что кисты размерами менее 45-50мм не вызывают атрофических изменений паренхимы, окружающей кисту печени и не влияют на функциональное состояние печени. У 23 больных применялось видеолапароскопическое иссечение оболочки кисты с деэпителизацией части кисты, прилегающей к печени, диатермокоагуляцией или криоаппликацией. У 20 больных применены чрескожные вмешательства - пункции и дренирование кист под контролем УЗИ.

С использованием миниинвазивных методов в клинике пролечено 17 пациентов с абсцессами брюшной полости. Среди них было 3 мужчины и 14 женщин. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 6,8$ лет. Пункции и дренирование гнойников под контролем УЗИ выполняли в 5 случаях под местной анестезией, используя дренажные конструкции калибром от 9F. Была проведена также макроскопическая оценка и бактериологическое исследование содержимого абсцесса. Полученные результаты свидетельствуют, что при наличии мелких образований (менее 3,0см в диаметре) применение пункции является нецелесообразным, поскольку интенсивная инфузионная и антибактериальная терапия, как правило, приводит к выздоровлению пациентов. У 1 пациента дренирование оказалось неэффективным. Причиной этого явились наличие в гнойной полости секвестров и множественных перегородок. Эффективность пункционного метода лечения оценивали по данным повторных УЗИ и / или КТ, степени уменьшения объема полости, количества и характера содержимого с ней.

Группа пациентов с синдромом механической желтухи, находившихся на стационарном лечении включала 26 пациентов (19 мужчин и 7 женщин), средний возраст пациентов составил $68,3 \pm 5,7$ лет. У всех больных пожилого и старческого возраста, был ряд тяжелых сопутствующих заболеваний, поэтому оперативное лечение у них представляло большой риск. Наиболее тяжелыми оказались больные, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Для этой группы больных синдром взаимного отягощения был наиболее характерен. Все больные поступали в среднетяжелом и тяжелом состоянии, что было обусловлено печеночно-почечной недостаточностью, продолжительностью желтухи, холемией, холангитом, а также стадией злокачественного заболевания.

Чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия под контролем УЗИ выполнена у 20 пациентов, у 6 пациентов выполнена холецистостомия мини доступа. Из 20 больных у 8 - была выполнена декомпрессия билиарной системы с помощью чрескожного чреспечёночного дренирования желчных путей как этап подготовки больных к наложению обходного анастомоза. Для дренирования использовали катетеры типа Pig tail F9. Было проведено бактериологическое исследование и макроскопическая оценка содержимого желчного пузыря. При этом, полость пузыря промывали водным раствором хлоргексидина и новокаина.

Результаты исследования и их обсуждение

Объём кистозных образований поджелудочной железы колебался от 100 до 1500 мл. Ни в одном случае в содержимом псевдокист не были обнаружены микроорганизмы, атипичные клетки, а также повышение уровня амилазы. При оценке содержимого кист получено серозно-геморрагическое и прозрачное содержимое. Сроки установки дренажей при дренировании под контролем УЗИ и видеолапароскопическом дренировании составили $24 \pm 4,3$ дня. При наружном дренировании с помощью лапаротомии время простоя дренажа составило $18 \pm 2,6$ дней. При миниинвазивных методиках дренирования больных активизировали на следующие сутки после видеолапароскопии и сразу после манипуляции при чрескожных пункциях. При лапаротомных дренированиях - на 2-3 сутки соответственно. При применении видеолапароскопии и чрескожных пункций больные не нуждались в назначении наркотических анальгетиков, как при лапаротомных доступах. Послеоперационный период наиболее комфортно протекал у пациентов где использовались чрескожные пункционные вмешательства. Объем кист печени составил от 400 до 2800 мл. Средний срок лечения при чрескожных вмешательствах составил $32 \pm 1,6$ дня. Преимуществом видеолапароскопических вмешательств перед чрескожными является уменьшение сроков стационарного лечения и числа больных с остаточной полостью, которые составили $10,7 \pm 1,3$ дней.

При оценке содержимого кист получено прозрачное бесцветное содержимое без примеси желчи. При гистологическом исследовании удаленных частей стенок кист определялась картина непаразитарной кисты. В отдаленные сроки от 6 месяцев до 10 лет после проведенных вмешательств никто из пациентов, которые были под наблюдением, не предъявлял жалоб. При УЗИ у 7 больных выявлялись небольшие остаточные полости до 12 мм в диаметре, которые не увеличивались в размерах и не требовали лечебных мероприятий. При видеолапароскопических методиках дренирования больных активизировали на следующие сутки и сразу после манипуляций (чрескожные пункции). При этом, лапаротомные дренирования не использовались. Для обезболивания ни в одном случае не использовались наркотические анальгетики. Послеоперационный период более благоприятно протекал у пациентов, которым проводили чрескожные пункционные вмешательства.

При механической желтухе в желчи на основании макроскопического исследования было обнаружено большое количество гноя, фибрина, детрита. Независимо от степени печеночной недостаточности и способа дренирования желчных путей уже в течение первых суток значительно улучшалось общее состояние пациентов. К 7-10 суткам состояние больных улучшалось, светлели кожные покровы, восстанавливалась двигательная активность. Были характерны менее выраженные признаки воспаления и интоксикации, что позволило в 2 случаях выполнить наложение холецистоэнтероанастомоза. В остальных случаях пациентам было показано наблюдение у онколога. Средний срок лечения при чрескожных вмешательствах составил $10 \pm 1,8$ дней. Принимая во внимание выраженную коагулопатию при длительно существующей желтухе, наиболее оптимальным дренирующим вмешательством является чрескожная чреспечёночная минихолецистостомия под контролем УЗИ.

Размеры полостных образований у пациентов с абсцессами брюшной полости варьировали от 3,0 до 12,0 см, а объем - от 250,0 до 800,0 мл. При бактериологическом исследовании содержимого обнаружены стрептококки, стафилококки или ассоциации микроорганизмов. Лечение считали эффективным, если при положительной динамике клинической картины уже через 5-12 дней с момента дренирования объем полости уменьшался на 10% и более от первоначального, содержимое становилось светлым, без патологических

примесей. На основании имеющихся данных литературы и собственных клинических наблюдений критериями удаления дренажа считали:

- 1) отсутствие клинко-лабораторных признаков гнойной интоксикации;
- 2) уменьшение полости абсцесса до 1,0 мл и менее;
- 3) полное прекращение поступления содержимого с остаточной полости или облитерация ее, регистрируемая по данным УЗИ или КТ.

Средний срок лечения при чрескожных вмешательствах составил $32 \pm 1,6$ дня, при лапаротомных - $14 \pm 1,8$ дней. Послеоперационный период у больных, перенесших миниинвазивные дренирования протекал легко. При этом не требовалось назначения наркотических средств и анальгетиков. На 2-е сутки после видеолапароскопических операций и сразу после чрескожных вмешательств под контролем УЗИ больные возвращались к привычным для них режимам питания и объемам физической активности.

Таким образом, данный метод с использованием пункционных дренирующих манипуляций в комплексе с консервативной терапией является важным для диагностики и определения местонахождения кисты, а также для дифференциальной диагностики опухолей и определения связи кисты с протоком.

Выводы

Использование пункционных дренирующих методов в комплексе с консервативной терапией для лечения псевдокист поджелудочной железы является эффективным. Данный метод является важным для диагностики и определения связи кисты с протоком, а также для дифференциальной диагностики с опухолями.

У больных с опухолями головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, декомпрессия желчного дерева путем чрескожной чреспечёночной микрохолецистостомии в течении 7-15 дней позволила значительно улучшить и нормализовать функциональное состояние печени, что позволило выполнить наложение билидигестивных анастомозов.

Применение пункционных дренирующих методов под контролем сонографии при кистах печени приводит к положительному результату лечения данной патологии и профилактики осложнений.

При сравнении различных методов хирургического лечения непаразитарных жидкостных образований паренхиматозных органов, брюшной полости установлено, что применение малоинвазивных методов позволило в значительной степени улучшить медико-социальные показатели в данной группы больных.

Литература

1. Конькова М.В. Пункционно-дренирующие операции при осложненных формах острого панкреатита/ М.В.Конькова, Н.Л.Смирнов, А.А. Юдин// Харківська хірургічна школа. - 2007. - №4, Т.27. - С. 121-124.
2. Christoph F. Sonographic findings of the hepatobiliary-pancreatic system in adult patients with cystic fibrosis/ F. Christoph, M. Dietrich, M. Chichakli //J. Ultrasound Med.- 2002.- V.21.- P. 409-416.
3. Кондратенко П.Г. Інтервенційна сонографія при лікуванні гепатопанкреато-біліарної патології / П.Г. Кондратенко, М.Б. Первак, М.В. Конькова // Променева діагностика, променева терапія. – 2002.-№13. - С. 70-73.
4. Хирургическое лечение непаразитарной кисты печени. / В.Е. Медведев, Ничитайло М.Е., Бойко А.В. [и др.] // Клиническая хирургия.- 1994. - № II. – С. 141-143.

5. Antonio G. Complications after interventional sonography of focal liver lesions. A 22-Year Single-Center Experience /G.Antonio, L. Tarantino, G. D. Stefano// J. Ultrasound Med. -2003. - № 22.-P. 193-205.
6. Думанский Ю.В. Выбор способа билиарной декомпрессии при обтурационной желтухе злокачественного генеза в корреляции с печеночной перфузией/ Ю.В.Думанский, М.В. Конькова // Клінічна хірургія. - 2007.-№ 2-3.-С. 69-70
7. Hyung K. S. Extended field-of-view sonography advantages in abdominal applications. / K. S. Hyung, C. B. Ihn, K. K. Won // J. Ultrasound Med. - 2003.-V.22.-P. 385-394.
8. Hui-Xiong X. Comparison of three- and two-dimensional sonography in diagnosis of gallbladder diseases / X. Hui-Xiong, Y. Xiao- Yu, L. Ming-De Lu //J. Ultrasound Med.- 2003. - V.22. - P. 181-191.

МІНІІНВАЗИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РІДИННИХ УТВОРЕНЬ ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В ПЛАНОВІЙ І НЕВІДКЛАДНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Л. М. Душик, Н. В. Черкова, Т. Є. Скалозуб.

Проблема діагностики та лікувально-тактичні критерії при рідинних утвореннях черевної порожнини і заочеревинного простору непаразитарного генезу залишається невирішеною. Метою даного дослідження є поліпшення результатів хірургічного лікування хворих з рідинними утвореннями паренхіматозних органів, черевної порожнини та заочеревинного простору шляхом комплексного застосування мініінвазивних методів діагностики і хірургічного лікування. Проводилися клініко-фізикальні, потім клініко-лабораторні методи обстеження пацієнтів, при виконанні яких були запідозрені рідинні утворення. Порівнюючи різні методи хірургічного лікування непаразитарних рідинних утворень паренхіматозних органів, черевної порожнини встановлено, що застосування малоінвазивних методів дозволило в значній мірі поліпшити медико-соціальні показники в даній групі хворих.

Ключові слова: рідинні утворення черевної порожнини, кісти, пункції, ультразвукове дослідження

MINI-INVASIVE METHODS OF TREATMENT OF LIQUID FORMATIONS OF PARHYCHYMATIC OGRGANS AND ABDOMINAL CAVITY IN PLANNED AND URGENT ABDOMINAL SURGERY

L. N. Dushik, N. V. Cherkova, T. E. Skalozub.

The problem of diagnosis and treating-tactical criteria for liquid formations of the abdominal cavity and retroperitoneal space of non-parasitic genesis remains unsolved. The purpose of this study is to improve the results of surgical treatment of patients with liquid formations of the parenchymal organs, abdominal cavity and retroperitoneal space through the complex use of minimally invasive diagnostic methods and surgical treatment. Clinical-physical, then clinical-laboratory methods of examination of patients were performed, during which liquid structures were suspected Comparing different methods of surgical treatment of non-parasitic liquid formations of parenchymal organs and the abdominal cavity,

it was established that the use of minimally invasive methods allowed to improve the medical and social indicators in this group of patients significantly.

Key words: liquid formations of the abdominal cavity, cysts, punctures, ultrasound

УДК 615.361:616–089.843

МІСЦЕ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЕД ІСНУЮЧИХ ІНШИХ ВИДІВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

О. М. Супрун¹, А. О. Свергунова², А. О. Свергунов³

1. Харківський торгівельно-економічний інститут київсько-національного торгівельно-економічного університету, Україна
2. Харківський національний медичний університет, Україна
3. Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

Стаття присвячена пошуку можливих шляхів подолання трансплантаційної кризи в Україні. Показана невизначеність законодавчого врегулювання щодо питання про трансплантацію і існуючий дефіцит донорських органів. Економічно обгрунтована роль ксенотрансплантації в вирішенні даної проблеми. Впровадження технології CRISPR-Cas9 в умовах України є перспективним для вирішення питань спрощення і здешевлення редагування генома сільськогосподарських тварин з метою ксенотрансплантації.

Ключові слова: ксенотрансплантація, трансплантологія, свині, CRISPR-Cas9.

Ксенотрансплантація – це пересадка органів, тканин або клітинних органів від організму одного біологічного виду в організм або його частину іншого біологічного виду, в тому рахунку людини. Незважаючи на значні успіхи в галузі трансплантації тканин і органів, подальший її розвиток стримується невирішеними проблемами, що мають такі аспекти як: біомедичний, економічний і соціальний (соціопсихологічний, етичний і правовий).

Біомедичний аспект визначається наявністю антигенних (генетичних) відмінностей тканини донора і реципієнта, ступенем досконалості технології трансплантацій і т. п. Економічний – обумовлений досить високою вартістю методів забору, зберігання, доставки трансплантата і здійснення пересадки.

Не менш складними є питання, щодо соціопсихологічних аспектів, а також правових та етичних норм. У різних країнах ці проблеми вирішуються з урахуванням особливостей соціальних відносин, основи яких закладені в національній культурі. Її прояви визначаються історичним досвідом народу, національними та релігійними традиціями, а також рівнем економічного і політичного розвитку країни [9,19]

Щорічно в Україні, як і в усьому світі, трансплантацію органів гостро потребують сотні тисяч пацієнтів. Однак, ця потреба не може і ніколи не зможе бути задоволена тільки за рахунок людських донорських органів. Навіть в таких порівняно невеликих країнах як Англія щорічно

проводять понад 10 тисяч трансплантацій. Хронічний і практично нескінченний дефіцит неминуче погіршується об'єктивними причинами – дуже високою індивідуальною імуногенетичною специфічністю органів, надзвичайною складністю їх отримання і, на жаль, захмарною вартістю [6,19].

Однією з перешкод для проведення ксенотрансплантацій є потенційний ризик ксенозооза, тобто передачі інфекції реципієнту при пересадці органів тварин. Свині можуть бути носіями вірусних, бактеріальних, грибкових і паразитарних збудників хвороб [12,18].

Відомо, що 1% геному ссавців складається з вірусів чи вірусних часток (сегменти ДНК), які не виявляють себе як хвороба у донора або реципієнта, але здатні викликати захворювання, об'єднавшись з вірусними частинками реципієнта. Не виключено, що в таких обставинах імовірний ризик передачі рекомбінантного вірусу (свиня / людина) іншим людям [18]. Цей потенційний ризик створює дві проблеми, які виражаються в науково обґрунтованому підборі донорів і реципієнтів та необхідності вироблення прийнятних для суспільства обґрунтувань правомірності використання ксенотрансплантацій.

Застосування ксенотрансплантації вимагає від пацієнта клінічного контролю і необхідного протягом усього подальшого життя медичного спостереження. Тільки використання постійної імуносупресивної терапії здатне запобігти реакції відторгнення пересадженого органу. Використання ксенотрансплантації посилює також проблему імунологічної відповіді реципієнта на пересадку. Навіть при використанні імуносупресивної терапії трансплантація свинячих органів приматам або людям закінчується гострим відторгненням. Гостре відторгнення – це складний феномен, викликаний природними антитілами, здатними розпізнавати вуглеводні антигени на ендотелії судин. Вивчення антитіл показало, що це високоспецифічні сахариди анти-Gal, які взаємодіють з α -galactosyl антигенними детермінантами, у великій кількості знайденими на клітинах ссавців, в тому числі свиней. Крім того, є несумісність в системі комплементу і згортання. У трансплантаті виникає пошкодження ендотелію, відбувається формування тромбоцитарних мас, руйнування ендотеліальних клітин і в результаті – крововилив в тканини і припинення функції [1,3,13].

Подолання виниклого протиріччя можливо за допомогою застосування трансплантатів тканин з мінімальним антигенним набором, що досягається використанням філогенетично більш давніх тканин, з менш вираженим вмістом антигенів, до яких відносяться: ендокринна тканина; ембріональні тканини з нерозвиненою антигенною активністю; тканини, здатні виживати в біологічних рідинах за рахунок дифузії і осмосу, а також методів трансплантації в середовищах, що виключають лімфоцитарний вплив на трансплантат і розвиток реакції відторгнення [10,15].

При цьому, багато авторів вважають, що лише міні-свиней можна розглядати як донорів для ксенотрансплантації, як з етичних, анатомо-генетичних, так і з фінансових причин [4,5,8, 15,19].

Так, в Україні на сучасному етапі розвитку трансплантології існує безліч перепон для створення ефективної, прибуткової та доступної громадянам галузі в умовах вітчизняної медицини. Зараз залишається на високому рівні потреба в трансплантаційному матеріалі, що є однією з головних причин відсутності достатньої кількості операцій з трансплантації. Найбільше населення потребує, відповідно до поставлених діагнозів, таких органів, як нирка, печінка, серце та кістковий мозок. Відомо, що в нашій країні існує декілька центрів органної трансплантації: «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН» у Києві та 5 регіональних центрів – у Харкові, Одесі, Львові, Дніпропетровську та Запоріжжі, де талановиті

хірурги з певним успіхом проводять операції з трансплантації нирок, печінки та серця. Щодо статистичної інформації, то офіційні дані відсутні. З неофіційних джерел відомо, що щорічної потреби в органах для України, то це становить близько 2000 - пересадки нирки, 1500 – печінки, близько 1000 – серця, 600 – кісткового мозку. В середньому проводиться 120-140 операцій з трансплантації на рік, при цьому менш ніж 15% з них – з використанням органів померлих донорів [7].

Ці не нові виклики в соціальній та економічній сферах, на які держава не знаходить адекватної відповіді, а також дослідження шляхів їх подолання, на наш погляд є цікавими для вивчення. У зв'язку з цим метою нашої роботи є вивчення питання ксенотрансплантації нирки та інших органів від генетично-модифікованої свині до людини та можливість її використання для України.

В країнах з розвинутою економікою більш ніж двадцять років ведуться наукові та технологічні розробки в цьому напрямку. Дана проблематика висвітлюється в роботах багатьох зарубіжних вчених. Так, у роботах Соорег D.K. висвітлюється питання щодо трансплантації органів, клітин і роївки з легкодоступних видів тварин, таких як свині, а також переливання еритроцитів від свиней до людини [15,16]. У роботі Dai Y. було показано результати досліджень щодо цільового порушення роботи гена альфа1,3-галактозилтрансферази у клонованих свиней [17], а у роботі Andrew J надані результати про гомозиготне руйнування $\alpha 1, 3$ -галактозилтрансферази (GGTA1) і генів гідроксилази цитокінофосфата-N-ацетилнейрамінової кислоти (СМАН) в клітинах свиней, отриманих з печінки [13]. Крім того, в роботах російських та вітчизняних вчених, [1, 11] показано потенційну загрозу передачі ендемічних ретровірусів свиней при ксенотрансплантації а також використання трансгенних Gal-KO свиней. Вчені Інституту проблем кріобіології і кріомедицини м. Харкова розробили спосіб за допомогою процесу заморожування-відігрівання і іонізуючого опромінення для підвищення біосумісності трансплантатів клапанів серця і судин, в якому вони пропонують видаляти / руйнувати в них клітини донора до імплантації. Девіталізація, як відомо, сприяє зменшенню імунної реакції організму реципієнта на трансплантат. На цій підставі безклітинні скафолди, застосовують як судини протези [11]. Після трансплантації безклітинний каркас поступово перетворюється, заміщаючись аутогенним позаклітинним матриксом, який формується власними клітинами реципієнта і утворює стійку, довгострокову структуру судинного біопротеза. Також цей процес вивчався за допомогою епітопу Gal – alpha – 1,3 – Gal [1].

Напрацювання зарубіжних та вітчизняних дослідників відкривають в перспективі можливості для впровадження ксенотрансплантації, як методу альтернативного джерела органів в нашій країні.

На нашу думку, особливої уваги потребує дослідження на сьогоднішній день причин відсутності виваженого підходу з боку держави до законодавчого врегулювання питань трансплантології, перспективних шляхів отримання органів для трансплантації та залишається не визначеним оптимізація, в тому числі і фінансова, щодо найбільш ефективного вирішення, з економічної точки зору, шляхів подолання окреслених проблем. Хвора людина не приймає, чи не в повній мірі приймає участь у створенні валового національного продукту країни та потребує значних фінансових витрат на своє лікування (як державних так і особистих). Також, наприклад, ниркова недостатність змушує людей не завжди дочікуватися своєї черги на життєво важливий орган, та спонукає їх декілька разів на тиждень проходити процедуру гемодіалізу. Ця процедура суттєво подовжує життя пацієнта, але в свою чергу постійна залежність від неї має свої недоліки: проведення її тільки в великих обласних центрах, не завжди можливе стовідсоткове безкоштовне

державне забезпечення, суттєві витрати часу на її проведення. Показаннями для початку гемодіалізу є підвищення рівня креатиніну сироватки вище 0,9-1,0 ммоль/л і зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 10 мл/хв. У даного методу є свої протипоказання: цироз, гепатит, туберкульоз та інші. Причинами розвитку ниркової недостатності є: цукровий діабет, неконтрольована гіпертонія, хронічні інфекції, уремичні полінейропатії, гіпергідратація, гіперкаліємія, некомпенсований метаболічний ацидоз, отруєння спиртами, передозування лікарських препаратів, зміни вмісту в крові електролітів, інтоксикація отрутами та інші [6]. Єдиною можливістю жити звичайним життям для людини з критичною нирковою недостатністю є трансплантація нирки. В Україні проводиться певна кількість таких операцій, але вони не можуть задовольнити внутрішню потребу, тому люди змушені отримувати медичну допомогу за кордоном. Це зумовлює значні матеріальні витрати з боку пацієнтів і потенційні збитки з боку держави, яка в свою чергу могла б отримувати додатковий прибуток за рахунок здійснення подібних операцій в Україні.

Говорячи про трансплантацію нирки можна зауважити, що головною проблемою в задоволенні попиту на такі операції є недостатність трансплантаційного матеріалу, тобто на даний час в Україні існує два шляхи отримання нирки: коли донором виступає близький родич, або донором є загибла особа, що за життя погодилася віддати свою нирку людині, яка її потребує. Все це не покриває потребу в трансплантаційному матеріалі. Переважна кількість операцій проведена за рахунок першого способу. Держава не один рік працює над стимуляцією використання трансплантаційного матеріалу від загиблої особи, але зрушення в цьому напрямку залишаються не значними [6,7].

Відповідно до економічних напрацювань, скоріше за все, залежність між попитом в донорських органах та їх ціною можна охарактеризувати за допомогою графіка нееластичного попиту (рис.1). Цей функціональний зв'язок показує випадки, коли попит на них має тенденцію залишатися незмінним при зміні цін, а отже вітчизняні розробки даного напрямку досліджень можуть принести значний економічний ефект країні, як за рахунок відновлення здоров'я своїх мешканців так і за рахунок фінансових надходжень у разі виходу на міжнародний ринок трансплантації органів. Ця ринкова ніша залишається не заповненою, а попит на донорські органи значним [7, ст. 87]. За роки незалежності в нашій країні неодноразово намагалися удосконалити законодавство та змінити встановлений законом України порядок забору донорських органів від померлих осіб. В Україні трансплантація регламентується законом «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 16.07.1999 р. № 41 ст. 377. 21.04.2016 р. Верховна Рада України одночасно розглядала два законопроекти, що пропонували дозволити донорство від померлих людей та ухвалила у першому читанні законопроект.

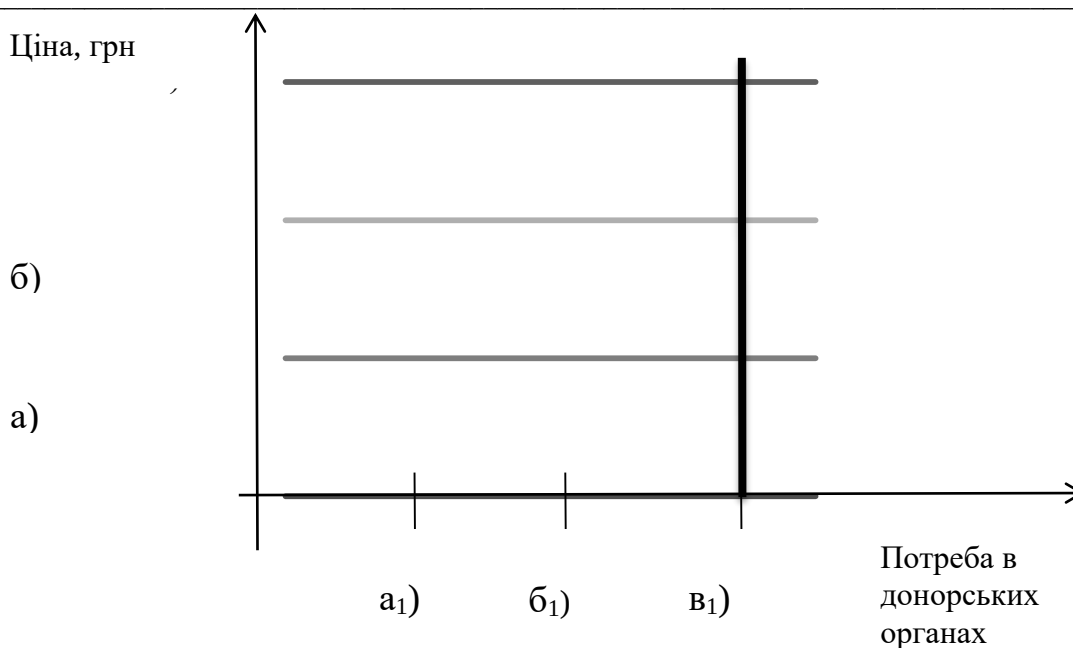


Рис. 1. Нееластичний попит.

«Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» № 2386 а-1, що дозволяє очікувати збільшення кількості трансплантації органів від померлих громадян, базуючись на презумпції незгоди. Презумпція незгоди – ситуація за якої усі люди апріорі незгодні на трансплантацію своїх органів, коли у них буде констатована смерть мозку, і лише людина, яка написала відповідну заяву може стати донором. Авторами даного законопроекту виступили народні депутати Ольга Богомолець та Оксана Корчинська. Існує і інша думка, автором законопроекту № 2398-а є народний депутат Олег Мусій. Його законопроект базується на презумпції згоди громадян України на донорство органів в випадку їх смерті, але підтримання серед депутатів він не знайшов. Презумпція згоди – ситуація за якої усі люди апріорі згодні на трансплантацію своїх органів, коли у них буде констатована смерть мозку. Той, хто не хоче бути донором повинен написати відмову впродовж свого життя. Заклади охорони здоров'я та наукові установи, які здійснюють діяльність, пов'язану з трансплантацією органів, регламентуються законом України від 23.09.2013 №821 «Про встановлення діагностичних критеріїв смерті мозку та процедури констатації моменту смерті людини». Тобто забір органів можливий лише після констатації смерті мозку. Діагностику смерті мозку мають проводити лікар-анестезіолог та лікар-невропатолог, що мають досвід практичної роботи не менше 5-ти років кожен. Лікарі, які виконують свою роботу, регламентовану законодавством, не зацікавлені в даній діагностиці, адже це додаткова відповідальність, яка не передбачена посадовими інструкціями.

З 2018 року в Україні має розпочатися проект з трансплантації нирок взятих від донора-трупа. В державний бюджет на 2018 рік закладено 112 мільйонів гривень на розвиток даної програми, а на період 2019-2020 років повинно виділятися по 100 мільйонів гривень щорічно. Для того аби трансплантація давала результати, потрібно спочатку вибудувати систему дієвого механізму регулювання цієї галузі. Необхідно створювати координаційні служби, які будуть займатися обстеженням донорів, формувати загальнонаціональний лист очікування, здійснювати належне фінансове забезпечення та змінювати спотворене уявлення людей про трансплантацію. А головне, необхідно дієво впровадження наукових розробок вітчизняних вчених та лікарів.

Наприклад, у США діє принципово така ж, як і в Україні система вилучення органів у померлих донорів, але чомусь рівень трансплантації в США значно вищий ніж в Україні. Це пояснюється тим, що отримуючи паспорт, водійське посвідчення чи будь-який інший документ людина заповнює анкету, де одним з питань є: «Чи згодні ви стати донором після смерті?». Також однією з причин, чому люди за життя дають згоду на трансплантацію органів у випадку своєї смерті, є те, що така особа автоматично стає першою в черзі на трансплантацію органів, якщо вона їй знадобиться [22].

Існують більш перспективні методи, щодо дослідження у ряді прогресивних країн по всьому світу крім пересадки органів від померлого донора. До них можна віднести вирощування органів з індукованих плюрипотентних клітин, використання 3D-біопринтерингу та ксенотрансплантацію. Беручи до уваги економічну ефективність та потенційно доступну можливість вирішення існуючої проблеми, на наш погляд доцільно буде обрати вектором розвитку саме ксенотрансплантацію [2,9].

Ксенотрансплантація може стати ключем до вирішення проблеми нестачі органів. Тварини це потенційне джерело для їх отримання, але якщо вдасться подолати існуючі на даний момент основні перешкоди: генетична несумісність між людиною та твариною, наявність у геномі тварин низки ендогенних ретровірусів, морфологічна та функціональна несумісність. Останню проблему можна вирішити обравши донором свиню, адже її органи найбільш близькі за розміром, структурою та функцією до людських. Вибір на користь даного виду тварин дасть низку інших переваг. Наприклад, термін досягнення органом функціональної зрілості становить близько одного року, кількість поголів'я даного виду займає значну частину від загальної чисельності сільськогосподарських тварин в Україні та собівартість вирощування їх є порівняно низькою, багатоплідність дає можливість від однієї свиноматки за один приплід отримати до 10-ти генетично-модифікованих поросят, що в свою чергу дасть змогу відібрати найбільш придатного потенційного донора. Досягнення успіху в цьому напрямку відкриває перспективу вивчення ксенотрансплантації нирки та інших анатомічних органів [4,5,8,9].

Використання тварин дозволяє уникнути цілого ряду труднощів, властивих забору людської фетальної тканини: етичні проблеми, недостатній контроль над донорами, визначення оптимального терміну для виділення клітин, оцінка якості донорської тканини [4,5,8]. Отримання свинячих ембріональних клітин можна здійснювати у залежності від необхідного триместру вагітності, що дозволяє стандартизувати якість і життєздатність одержуваних клітин. Надзвичайно важливим аспектом ксеногенної клітинної терапії є здатність свинячих донорських клітин інтегруватися в чужорідні тканини і відтворювати фізіологічні функції нормальних клітин [2,9]. Можливість регульованого функціонування пересаджених клітин вигідно відрізняє клітинну терапію від інших методів лікування - генної терапії або застосування невеликих синтезованих молекул.

У багатьох країнах світу все ширше використовують в медико-біотехнологічних дослідженнях спеціально виведених міні-свиней. Більше 10 породних популяцій спеціально виведених лабораторних свиней розводять і використовують у США, Німеччині, Японії і Китаї. Свині з цих популяцій значно різняться за розмірами. У звичайних міні-свиней США живою масою близько 50-70 кг розміри серця, селезінки, печінки, наднирників і простати аналогічні розмірам відповідних органів дорослої людини [21,22].

В останні роки в США почали розводити так званих юкатанських «мікропігов», що мають у 2-місячному віці живу масу 6-8 кг, а в 6-місячному - 16-20 кг. З клапанів сердець гетингенської міні-свині, яку використали як донора, фахівці Гановерської лабораторії біотехнології і штучних

органів ім. Лейбніца видаляли усі м'язові клітини і залишили тільки каркас з сполучної тканини. Потім каркас заселяли стовбуровими клітинами, виділеними з кісткового мозку або крові реципієнта. Такий новий, вирощений за кілька тижнів, клапан не викликає імуногенетичного відторгнення, пов'язаного з гістонесумісністю і, головне, біопротез клапана зростає разом з пацієнтом. Робота зі створення «зростаючого клапана серця» була відзначена премією Президента ФРН [15, 16].

Зараз в США, Китаї та інших країнах інтенсивно ведуться роботи на молекулярно-генетичному рівні щодо подолання гістонесумісності між організмом людини і органами міні-свиней, прийнятих як найбільш ймовірних можливих донорів. З виявлених декількох генів, що відповідають за гістонесумісність, вже вдається половиною інактивувати нокаутуванням при трансгенезі [23]. У Росії проведено тисячі успішних ксенотрансплантацій клапанів серця людям, в тому числі багато операцій зроблено пацієнтам дитячого віку. При цьому в деяких випадках не треба було проведення повторних трансплантацій [8].

Закордонні вчені з США, Великобританії, Франції, Польщі, Китаю та інших країн займаються питанням трансплантації нирок від свиней до людини тривалий час. В цьому напрямку було зроблено перші кроки до успіху. Так вчені з США в 2017 році заявили про те, що було вдало видалено Pervs (ендогенний ретровірус свиней), були створені свині в яких відсутні а-1,3-Gal епітопи, що зменшило надгостру реакцію відторгнення і т.д. Це стало можливим, в тому рахунку, завдяки застосуванню прогресивного методу редагування геному CRISPR-Cas 9, що значно здешевило та прискорило процес модифікації геному клітини. CRISPR-Cas 9 – це новітня технологія редагування геномів вищих організмів. В основі цієї системи – особливі ділянки бактеріальної ДНК, короткі поліндромні кластерні повтори, або CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Між схожими повторами розташовуються відмінні одне від одного фрагменти ДНК – спейсери, багато з яких відповідають ділянкам геномів вірусів. При потрапленні вірусу в бактеріальну клітину його було знайдено за допомогою спеціалізованих Cas – білків (CRISPR – associated sequence – послідовність, асоційована з CRISPR), пов'язаних з CRISPR РНК. Якщо фрагмент вірусу «записаний» в спейсері CRISPR РНК, Cas – білки розрізають вірусну ДНК та знищують її, захищаючи бактеріальну клітину від інфекції. Крім того, за даними інших авторів, свині не є носіями пріонів, отже, відсутній ризик захворювання губчастою енцефалопатією [20]. Метод полімеразної ланцюгової реакції дозволив виключити трансмісію свинячого ретровірусу реципієнтам після пересадки свинячих клітинних трансплантатів з приводу хвороби Паркінсона, Хантінгтона, цукрового діабету, а також після перфузії крові пацієнтів з печінковою і нирковою недостатністю через свинячі печінку і нирку [18].

В Україні лабораторія, яка працює з CRISPR знаходиться при інституті геронтології в місті Києві, але ця технологія використовується для досягнення інших цілей, а саме досліджуються процеси старіння та можливий вплив на них.

Таким чином, ксенотрансплантація - це перспективний напрямок в сучасній трансплантології, якому приділяється увага вченими багатьох країн світу. Попит на донорські органи є нееластичним, тому дана проблема є фінансово обґрунтованою та потребує свого вирішення за рахунок запровадження дієвих механізмів державного регулювання цього питання. Україна має можливості для впровадження методу ксенотрансплантації зважаючи на останні відкриття в генетиці, молекулярній біології та медицині, що роблять редагування геному більш дешевим та доступним. Вважаємо також за доцільне направлення українських студентів в межах Болонського процесу навчання у закордонні вищі навчальні заклади та генетичні центри для

вивчення перспективних напрацювань даного напрямку досліджень, подальшого його удосконалення та впровадження в умовах України.

Література

1. Богуславский К.И. Эпитоп Gal – alpha – 1,3 – Gal: роль в биологии клетки и трансплантации. / К.И. Богуславский, Г.А. Божок, Е.И. Легач Е.И. [и др] // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2016. –Т. 26, №1. – С 3-12.
2. Волков А.В. Поиск оптимального «гестационного окна» для ксенотрансплантации эмбриональных тканей./ А.В. Волков// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №1. –С.36-37
3. Зиновьева Н. А. Использование трансгенных GAL-КО свиней в ксенотрансплантации: проблемы и перспективы / Н. А. Зиновьева, А. В. Мелерзанов, Е. В. Петерсен [и др] // Сельхозбиология. – 2014.– №2. – С. 42-49
4. Зиновьева Н.А. Трансгенные сельскохозяйственные животные: современное состояние исследований и перспективы./ Н.А. Зиновьева, Н.А. Волкова, В.А.Багиров, Г.Брем // Экологическая генетика. – 2015–.Т.13, №2. – С. 58-76.
5. Мартыненко Н.А. Свинья как модель в биомедицинских исследованиях ксенотрансплантации./ Н.А. Мартыненко.// Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2006 –№2 – С. 181-188.
6. Свергунов А.О. Ксенотрансплантация, як альтернативне джерело отримання органів для трансплантації./ А.О. Свергунов, А.О. Свергунова // Сборник научных трудов. Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – Вып. 10, Часть 2. – С. 103-106.
7. Супрун О.М. Курс лекцій з економічної теорії / О.М. Супрун // Харк. нац. аграрн. ун-т ім. В.В. Докучаєва. – Харків, 2013. – 254 с.
8. Тихонов В.Н. Создание нового поколения супермелких лабораторных свиней для работы в области медицины, ветеринарии и биотехнологии / В. Н. Тихонов, В. Е. Бобович, В. И. Запорожец // Биомедицина. – 2011. – №4. – С.37-42
9. Хрыщанович В. Я. Ксеногенная клеточная терапия: современное состояние проблемы и перспективы свиной клеточной трансплантации // В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк, А. А. Глинник// Журнал ГрГМУ. – 2012. –Т.37, №1. – С.14-20
10. Хацко В.В. Применение ксеноорганов в современной медицине/ В.В. Хацко, В.В. Потапов, А.В. Пархоменко [и др] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013 г. –Т.13. – С. 31-33.
11. Шевченко Е.В. Воздействие консервирования на белки внеклеточного матрикса сосудистых протезов / Е.В. Шевченко, Л.Н. Тыныныка, И.П. Михайлова, Б.П. Сандомирский, О.В. Наумова // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2014. – Т.24, №3. – С. 262-267
12. Юдин Н.С. Эндогенные ретровирусы свиньи: насколько велик риск инфекции при ксенотрансплантации?/ Н.С. Юдин, Р.Б. Айтназаров, В.И. Ермолаев // Вавиловский журнал генетики и селекции. [и др] – 2011.– Т.15, №2. – С. 340-350.
13. Andrew J. L. Original Article. Double knockout pigs deficient in N-glycolylneuraminic acid and Galactose alpha – 1,3 – Galactose reduce the humoral barrier to xenotransplantation / J. L. Andrew, Li Ping, L Jose [at al.] // Journal Xenotransplantation. – 2013 –V.20. – P. 27-35
14. Cooper D.K. The role of genetically – engineered pigs in xenotransplantation research / D K Cooper, E Burcin, D. Ayares // J. Pathol. – 2016. – V.2. – P 288-299.

15. Cooper D.K. Recent Advances in understanding xenotransplantation: implication for the clinic / D.K. Cooper, R. Bottino // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2015.– V.12. – P.1379-1390.
16. Cooper D.K. Progress in pig-to-nonhuman primate transplantation models / D.K. Cooper, V. Satyananda, B. Ekser [at al.] // *Xenotransplantation.* – 2014 – № 5. – P. 397-419
17. Day Y. Targeted disruption of the alpha 1,3 – galactosyltransferase gene in cloned pigs // Y. Day, T.D Vaught, J. Boone. [at al.] // *Nat. Biotechnology* – 2002 – V.20, № 3. – P.251-255.
18. Denner J. Porcine endogenous retrovirus infection of peripheral blood mononuclear cells / J. Denner // *Xenotransplantation.* – 2015. – I.22. – P.151-152
19. Ekser B, Cooper D K., Tector A.J. The need for xenotransplantation as a source of organs and cells for clinical transplantation / B. Ekser, D K Cooper., A.J. Tector // *Int J Surg.* – 2015. – V. 23. – P.199-204.
20. Finn J.D A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing // J.D. Finn, A.R. Smith, M. C. Patel [at al.] // *Cell Rep.* – 2018. – V.22, №9. – P. 2227-2235
21. Hayato I. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date / I. Hayato, L. Hong, D.K. Cooper// *Xenotransplantation.* – 2015. – V. 22, № 4. – P. 302-309.
22. Pierson R.N. Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application / R.N. Pierson, A. Dorling and D.K. Cooper // *Xenotransplantation.*– 2009. – V.16, № 5. – P. 263-280.
23. Seto A. Improved tendon radioprotection by combined cross-linking and free radical scavenging / A. Seto, Jr. Ch Gatt, M. Dunn // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – V. 467, №11. – P. 2994-3001.

THE PLACE OF XENOTRANSPLANTATION AMONG EXISTING OTHER KINDS OF TRANSPLANTATION

O. M. Suprun, A. O. Sverhunova, A. O. Sverhunov.

The article is devoted to the search for possible ways to overcome the transplantation crisis in Ukraine. The uncertainty of the legislative settlement of the issue of transplantation and the existing shortage of donor organs are shown. The role of xenotransplantation in solving this problem is economically justified. The introduction of CRISPR-Cas9 technology in Ukraine is perspective for simplification and cheaper editing of the genome of farm animals in order to xenotransplantation.

Key words: xenotransplantation, transplantology, pigs, CRISPR-Cas9.

МЕСТО КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ СРЕДИ СУЩЕСТВУЮЩИХ ДРУГИХ ВИДОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

О. М. Супрун, А. О. Свергунова, А. О. Свергунов.

Статья посвящена поиску возможных путей преодоления трансплантационного кризиса в Украине. Показана неопределённость законодательного урегулирования вопроса о трансплантации и существующий дефицит донорских органов. Экономически обоснована роль ксенотрансплантации в решении данной проблемы. Внедрение технологии CRISPR-Cas9 в

условиях Украины является перспективным для решения вопросов упрощения и удешевления редактирования генома сельскохозяйственных животных с целью ксенотрансплантации.

Ключевые слова: ксенотрансплантация, трансплантология, свиньи, CRISPR-Cas9.

ПЕДІАТРІЯ

UDC: 611:378.147

SIMULATION-BASED MEDICAL TEACHING AND LEARNING IN HUMAN ANATOMY

S. A. Sherstiuk, Ye. O. Zubova, S. A. Nakonechna.*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина*

Modern medical education faces a problem of combining the latest technology with classic teaching methods. Simulation is a technique, which replaces or amplifies experiences in controlled conditions and therefore evokes or replicates substantial aspects of the real world in a fully interactive manner. The basic course of human anatomy in medical education could be recognised as the best example of implementing new educational techniques such as simulation, into the traditional medical curriculum.

Key words: human anatomy, simulation, cadaver, dissection, medical students

Introduction.

Discussions about dissection as a teaching method in gross anatomy are characterised by a lack of objective evidence. Considering the bias that must be assumed for teachers who develop new course designs and compare these with traditional ones, the review shows a slight advantage for traditional dissection over prosection. More sophisticated research designs may be necessary to solve the general problem of the small measurable impact of educational interventions and to come to scientifically sound conclusions about the best way to teach gross anatomy. Such research will have to include sufficient sample sizes, the use of validated assessment instruments, and a discussion of the educational significance of measured differences. More educational research in anatomy is necessary to counterbalance emotional arguments about dissection with scientific evidence. Anatomical knowledge is too important to future doctors to leave its teaching to the educational fashion of the day.

Cadaver dissection has been an important component in the traditional method of teaching human anatomy in Medical Faculties. However, today many Medical Institutions are facing with practical constraints associated with cadaver dissection. Cadaver dissection takes up a lot of time. This directly conflicts with the changes that have been made in the medical curricula limiting the time available for teaching human anatomy. Availability of cadavers to accommodate the growing number of medical students. As a result, anatomy teachers are seeking novel teaching methods to keep up with the changes in the circumstances.

Discussion.

Modern medical education faces a problem of combining the latest technology, procedures and information with classic teaching methods. The goal is to prepare students to become physicians equipped with the latest conceptions in medicine. Another challenge is the linking of theoretical and practical knowledge without forgetting the socio-practical aspect of medical care.

Training, from the very beginning, taking place in a reality-reflected environment (e.g. simulation-based training) seems to be a beneficial solution. Simulation is a technique, which replaces or amplifies doctor–patient experiences in controlled conditions and therefore evokes or replicates substantial aspects of the real world in a fully interactive manner [1]. Simulation techniques improve both cognitive and practical aspects of the education process in predictable and stress free conditions.

The basic course of anatomy in medical education could be recognised as the best example of implementing new educational techniques such as simulation, into the traditional medical curriculum.

Different simulation techniques are used with different intensity; however cadaveric dissection is still the most popular method. The second most frequent method is simulation-based training. The role of the classical educational method in the curriculum of human anatomy has changed nowadays. The students' role has changed from passive observers to active participants, who want to know more than «where is it» or «what is it relation to other structures». The main aim of cadaveric dissection is to show that anatomical knowledge can be useful in the practice of real medicine. Academics highlight the fact that dissection may impart anatomical knowledge as well as offer other relevant, positive learning opportunities to enhance skills and attitude of future physicians [2]. Specifically, the human anatomy course has a strong emotional influence on young people who want to be physicians. Knowledge and skills like: teamwork, stress coping strategies, empathy, respect for the human body, theory and practice integration with preparation for clinical studies are taught during the dissection course [2, 3].

It has been reported that during undergraduate medical education, the trainee should not only gain theoretical knowledge but also acquire essential skills [4]. What is more, the students' interest rate level in studying anatomy increased substantially when the clinical aspects were introduced into the course [5].

Another way to improve anatomical curriculum is to make laboratory time more interesting and to encourage discussion. Some universities create specially designed aim-focused tasks which are given to students during dissection. These tasks were assigned to students throughout dissection or built dissection teams which aim is to identify lists of structures given on the day of dissection [6, 7]. The cadaveric specimens may be replaced by the plastinated prosections. This technique shows with details all structures and relations between them [8]. The last branch of modern anatomical curriculum is radiological anatomy using images based on cadavers. The leaders of this procedure claimed that radiological images show anatomical structures in multiple planes and may be effective in the teaching of anatomical spatial relationships, which happens to be the most difficult for students [9]. This tool not only enables the scanning of the whole body but also creates virtual patient imaging and develops interactive simulation programs for clinical practice [10].

Simulators used in the teaching of human anatomy may be classified into different categories. The division depends on the level of reality, partial or holistic view on human's body or interactions with surroundings [11, 12]. An example of these are the high-fidelity parts of the body manikins with very basic application to demonstrate or indicate anatomical structures and the Human Patient Simulator which is one of the most impressive high- -fidelity whole body manikins [13, 14].

Interactive programs visualising anatomy are becoming more popular. The number of hours of human anatomy in the medical curricula decreases systematically spread this wisdom and way of being to theirs students. Dissection seems to be present in the anatomy curriculum from the beginning. However, cadaveric dissections have some limitations such as those connected with cadavers like colour, smell, inability to change the position or being auscultated and connected with ethics and legacy [15]. That is why simulation techniques seem to be helpful and partially may replace the cadavers. In the future, the anatomy curriculum will be connected with increasing number of modern technologies

A state of the art anatomical curriculum offers numerous possibilities and solutions including the oldest like cadaveric dissection and newest like simulators.

Conclusions. To conclude it can be said that new technologies are supportive and beneficial in human anatomy teaching however each excitement of new technologies sometimes should be tempered and evaluated for its usefulness in making the learning process constructive for students and their future practice.

References.

1. Gaba D. The future vision of simulation in health care / D. Gaba. // Qual Saf Health Care. – 2004. – V. 13. – P. 2–10.
2. Lempp H.K. Perceptions of dissection by students in one medical school: beyond learning about anatomy / H.K. Lempp // A qualitative study. Med Educ. – 2005. – № 39. – P. 318–325.
3. The gross anatomy course: an analysis of its importance / A. Bockers, L. Jerg-Bretzke, C. Lamp, A. Brinkmann, H. Traue, T. Bockers // Anat Sci Educ. – 2010. – V. 3. P. 3–11.
4. Training of practical clinical skills in surgery: a training concept for medical students / M. Russeler, R. Weber, A. Braunbeck, W. Flaig // Lehrteam des Zentrum Chirurgie, Zentralbl Chir. – 2011. – № 135. – P. 249–256.
5. Enhancing Preclinical Education in Japan with a Clinically Focused / H. Kanchan Rao, R. Harsha Rao // Perspectives in Medical Education, Interactive Anatomy Curriculum. Keio J Med. – 2009. – № 58. – P. 210–215.
6. Using checklists in a gross anatomy laboratory improves learning outcomes and dissection quality / R. Hofer, O. Nikolaus, W. Pawlina // Anat Sci Educ. – 2001. – V. 4. – P. 249–255.
7. The use of specially designed tasks to enhance student interest in the cadaver dissection laboratory / S. Kang, J. Shin, Y. Hwang // Anat Sci Educ. 2012. – V. 5. – P. 76–82.
8. The use of plastinated prosections for teaching anatomy: the view of medical students on the value of this learning resource / B. Fruhstorfer, J. Palmer, S. Brydges, P. Abrahams // Clin Anat. – 2001. – № 24. – P. 246–252.
9. Incorporating radiology into medical gross anatomy: does the use of cadaver CT scans improve students' academic performance in anatomy / R. Lufler, A. Zumwalt, C. Romney, T. Hoagland // Anat Sci Educ. 2010. – V. 3. – P. 56–63.
10. Advanced features of whole body sectioned images / L. Tang, M. Chung, Q. Liu, D. Shin // Virtual Chinese Human. Clin Anat. 2010. – № 23. – P. 523–529.
11. Maran N. Low-to high-fidelity simulation: a continuum of medical education / N. Maran, R. Glavin // Med Edu. 2003. – № 37. – P. 22–28.
12. Simulation: not just a Manikin / M. Seropian, K. Brown, J. Gavilanes, B. Driggers // Nurs Educ. 2004. – № 43. – P. 164–169.
13. Al-Elq A.H. Simulation-based medical teaching and learning / A.H. Al-Elq // J. Family Community Med. – 2010. – V. 17. – P. 35–40.
14. Endoscopic sinus surgery simulator as a teaching tool for anatomy education / A. Solyar, H. Cuellar, B. Sadoughi, T. Olson, M. Fried // Am J Surg. – 2008. – V. 196. – P. 120–124.
15. McLachlan J. New path for teaching anatomy: living anatomy and medical imaging vs. dissection / J/ McLachlan // Anat Rec B New Anat. – 2004. – V. 281. – P. 4–5.

СИМУЛЯТИВНЫЙ МЕТОД МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПОДАВАНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

С. А. Шерстюк, Е. О. Зубова, С. А. Наконечная.

Современное медицинское образование сталкивается с проблемой сочетания новейших технологий с классической методикой преподавания. Симуляция— это метод, который заменяет или усиливает навыки в контролируемых условиях и поэтому вызывает или повторяет существенные аспекты реального мира в полностью интерактивной манере. Базовый курс анатомии человека в медицинском образовании может быть признан лучшим примером внедрения новых образовательных методов, таких как симуляция, в традиционную учебную программу.

Ключевые слова: анатомия человека, симуляция, труп, вскрытие, студенты-медики.

СИМУЛЯЦІЙНИЙ МЕТОД МЕДИЧНОГО ВИКЛАДАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ

С. О. Шерстюк, Є. О. Зубова, С. А. Наконечна.

Сучасна медична освіта стикається із проблемою поєднання новітніх технологій з класичною методикою викладання. Симуляція — це метод, який замінює або посилює навички у контролюємих умовах і тому викликає або повторює суттєві аспекти реального світу в повністю інтерактивній манері. Базовий курс анатомії людини в медичній освіті може бути визнаний кращим прикладом впровадження нових освітніх методів, таких як симуляція, в традиційну навчальну програму.

Ключові слова: анатомія людини, симуляція, труп, розтин, студенти-медики.

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 573.6:577.21-075

ВПЛИВ ФРАГМЕНТАЦІЇ ДНК У СПЕРМАТОЗОЇДАХ НА РОЗВИТОК ЕМБРІОНІВ У ПРОГРАМАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Є. С. Жилкова¹, О. О. Тищенко¹, В. О. Феськов¹, О. М. Феськов¹, О. М. Федота².*1-Центр репродукції людини ТОВ «Сана-Мед»¹**2-ХНУ імені В.Н. Каразіна²*

У роботі досліджено вплив рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах на розвиток ранніх ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення для чоловіків зі зниженою фертильністю. Доведено зворотній зв'язок між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та загальною частотою формування бластоцист і часткою бластоцист морфологічно високої якості у пацієнтів з порушеннями фертильності ($r_s = -0,59$; $r_s = -0,56$). Оцінка якості сперми чоловіків зі зниженою фертильністю є необхідним заходом перед використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: чоловіча фертильність, фрагментація ДНК сперматозоїдів, допоміжна репродуктивна технологія, ембріогенез

Вступ.

В Україні 20% подружніх пар неплідні. Частка чоловічого непліддя у нашій країні складає практично 50%. У 15% випадків зниження репродуктивної функції у чоловіків пов'язано з такими генетичними факторами, як генні мутації, мікрделеції, особливості каріотипу [1, 2]. Генетичні порушення у сперматозоїдах, зокрема, фрагментація ДНК, можуть бути причиною зниження чоловічої фертильності [3, 4]. Важливим питанням є визначення здатності сперми низької якості до нормального запліднення ооцитів та подальшого розвитку ембріонів з високим імплантаційним потенціалом. Одним з головних критеріїв нормального розвитку ембріону є формування бластоцисти на п'ятий день розвитку [5].

Метою даної роботи є дослідження залежності процесу формування і якості бластоцист при отриманні ембріонів методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) від рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах у чоловіків зі зниженою фертильністю.

Матеріали та методи.

Дослідження впливу фрагментації ДНК на процеси раннього ембріогенезу проведено серед 30 чоловіків з порушеннями фертильності. Аналіз фрагментації ДНК у сперматозоїдах виконано за допомогою методу SCD (sperm chromatin dispersion) (HaloSperm, Halotech, Іспанія) [6]. Для контрольованої стимуляції овуляції (КСВ), з метою отримання ооцитів, застосовували протокол з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). Стимуляція овуляції займала не менш десяти днів. У день трансвагінальної пункції середній розмір фолікулів досягав 18 мм. Для підтримки лютеїнової фази були використані препарати прогестеронового ряду.

Отримані зиготи і ембріони культивувалися в середовищі Global Total (LifeGlobal Group, Бельгія) при температурі 36,8–37,1°C; при рівні CO₂ 6,0–6,2% [7]. Морфологію бластоцист оцінено за класифікацією Gardner D.K. [8]. Аналіз зв'язку між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах і частотою формування та морфологією бластоцист проведено за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом [9].

Результати дослідження та їх обговорення.

Віковий інтервал у чоловіків з порушеннями фертильності в розглянутій групі склав від 26 до 46 років. Окремо було розглянуто підгрупу чоловіків у віці старше 35 років – $40,3 \pm 3,2$ років ($n = 15$), з огляду на результати, отримані нами у попередніх дослідженнях [10]. Доведено статистично значущий зворотній зв'язок між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та частотою формування бластоцист (ЧФБ) у загальній групі пацієнтів ($r_s = -0,59$, $p < 0,01$). Фото сперматозоїдів з нормальною та фрагментованою ДНК показано на рисунку 1. Продemonстровано негативний вплив фрагментації ДНК у чоловічих гаметах на частоту формування бластоцист високої морфологічної якості серед пацієнтів старше 35 років ($r_s = -0,56$, $p < 0,05$).

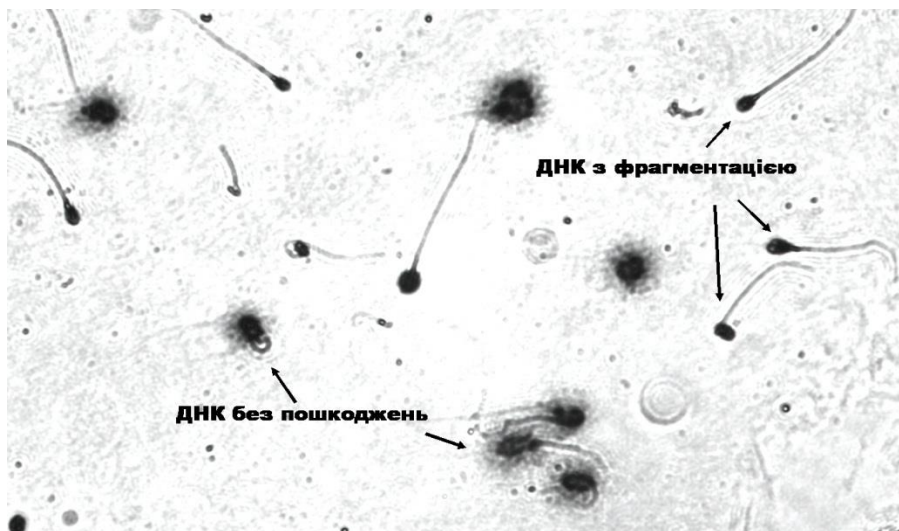


Рис. 1. Дослідження рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах методом SCD.

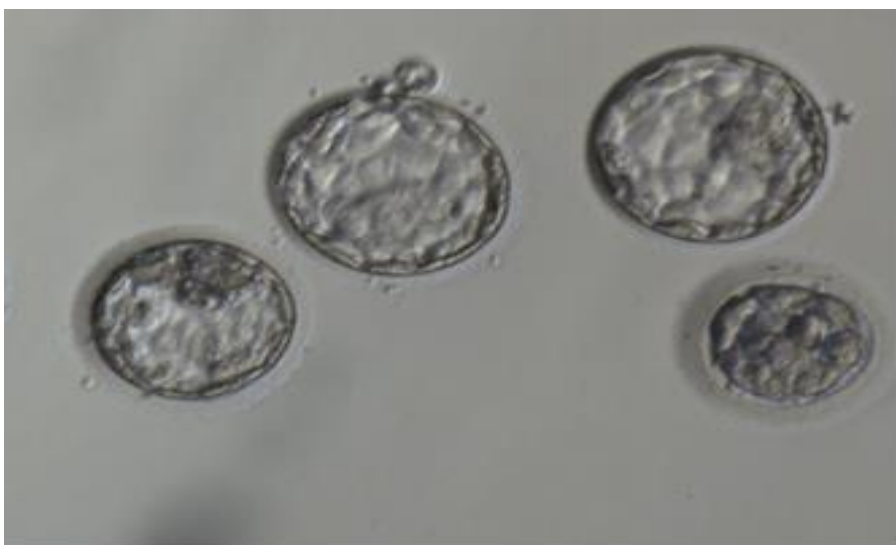


Рис. 2. Бластоцисти високої морфологічної якості.

Фото бластоцист різної морфологічної якості наведені на рисунках 2, 3.

Статистично значущої кореляції між ЧФБ при використанні допоміжних репродуктивних технологій та віком пацієнтів у даному дослідженні не виявлено ($r_s = 0,12$, $p > 0,05$).



Рис. 3. Бластициста низької морфологічної якості

Висновки

Доведено зв'язок між показниками рівня фрагментації ДНК сперми і особливостями раннього розвитку ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення. Оцінка якості сперми чоловіків зі зниженою фертильністю є необхідним заходом перед використанням допоміжних репродуктивних технологій. За даними літератури, морфологія бластоцист не завжди залежить від хромосомних змін в ембріонах [11].

Отже, перспективним є проведення передімплантаційної генетичної діагностики ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення у пацієнтів з високим рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах, для вивчення ефекту даного порушення на каріотип ембріонів.

Література

1. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології: підруч. для студентів біолог. спец. вищих навч. Закладів / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Х.: [б. в.], 2007. – 286 с.
2. Исследование связи между нарушением компактизации хроматина и наличием анеуплоидий в ядрах сперматозоидов у мужчин со сниженной фертильностью. / А.М. Феськов, Е.С. Жилкова, Н.Н. Сотник Н.Н. [и др.] // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия: Биология. – 2013. – Вып. 17, № 1056. – С. 92–98.
3. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей – 2-е изд., доп./ В. И. Кулаков, Б. В. Леонов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 782 с.
4. Мужское бесплодие (научное редактирование: Акопян А.С.) / Dohle G.R., Diemer T., Giwercm A., Jungwirth A., Kopa Z., Krausz C. – Европейская ассоциация урологов, 2010. – 67 с.
5. Dohle G.R. Association of Urology Working Group on Male Infertility / G.R. Dohle, T. Diemer, Z. Kopa. – Eur Urol, 2014. – Режим доступа: http://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male Infertility_LR.pdf.
6. Fall in implantation rates following ICSI with sperm with high DNA fragmentation / B.E. Speyer, A.R. Pizzey, M. Ranieri [et al.] // Hum Reprod. – 2012. – V. 25, № 7. – P. 1609–1618.

7. Gardner D. K. Human Gametes and Preimplantation Embryos / D. K. Gardner, D. Sakkas, E. Seli, D. Wells. – New York : Springer Science & Business Media, 2013. – 306 p.
8. Impact of different patterns of sperm chromosomal abnormalities on the chromosomal constitution of preimplantation embryos. / L. Rodrigo, V. Peinado, E. Mateu [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – V. 94, № 4. – P. 1380–1386.
9. Mohamed E. Aneuploidy and Male Fertility / E. Mohamed, M. Pang // Aneuploidy: Etiology, Disorders and Risk Factors. – 2012. – Chapter IX. – P. 144–159.
10. Oleszczuk K. Intra-individual variation of the sperm chromatin structure assay DNA fragmentation index in men from infertile couples / K. Oleszczuk, A. Giwercman, M. Bungum // Hum Reprod. – 2011. – V. 26, № 12. – P. 3244–3248.
11. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage – stage embryos / J.D. Fisch, H. Rodriguez, R. Ross [et al.] // Hum Reprod. – 2001. – V. 16, № 9. – P. 1970–1975.

ВЛИЯНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК В СПЕРМАТОЗОИДАХ НА РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Е. С. Жилкова, А. А. Тищенко, В. А. Феськов, А. М. Феськов, А. М. Федота.

Исследовано влияние уровня фрагментации ДНК в сперматозоидах на развитие ранних эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения для мужчин со сниженной фертильностью. Доказана обратная связь между уровнем фрагментации ДНК в сперматозоидах и общей частотой формирования бластоцист и долей бластоцист морфологически высокого качества у пациентов с нарушениями фертильности ($r_s = -0,59$; $r_s = -0,56$). Оценка качества спермы мужчин с пониженной фертильностью является необходимой мерой перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: мужская фертильность, фрагментация ДНК сперматозоидов, вспомогательная репродуктивная технология, эмбриогенез

INFLUENCE OF DNA FRAGMENTATION IN THE SPERM ON THE DEVELOPMENT OF EMBRYOS IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM

Ye. S. Zhylkova, A. A. Tischenko, V. A. Feskov, A. M. Feskov, O. M. Fedota.

The effect of the level of DNA fragmentation in the sperm on the development of early embryos in IVF programs for men with low fertility was investigated. A significant negative association between the level of DNA fragmentation in the sperm and the total blastocyst formation rates and a percent of blastocysts with high quality morphology in patients with impaired fertility is proved ($r_s = -0,59$; $r_s = -0,56$). Evaluation of semen quality in men with low fertility is a necessary step before the use of assisted reproductive technologies.

Key words: men fertility, DNA fragmentation in the sperm, assisted reproductive technologies, embryogenesis.

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ, НЕВРОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

УДК 616.899-053.2: 616.8-085.851

АНІМАЛОТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД РОБОТИ З ДІТЬМИ З РАННЬОЮ ЗАТРИМКОЮ ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ

М. Є. Водка, Т. А. Алієва, І. Д. Вашкіте.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Специфіка роботи ігрової анімалотерапії у дітей з затримкою психічного розвитку спрямована на розвиток дитино-орієнтованих відносин, в яких терапевт входить в світ дитини, розглядає думки, почуття, сприйняття та ідеї, які мають важливе значення для дитини, і через відносини, які впливають, забезпечує емоційно безпечне середовище, в якій діти можуть подолати проблеми, впоратися зі страхом або тривогою, і рухатися вперед у напрямку психосоціального здоров'я. Використовувана на базі Центру психосоціальної реабілітації дітей та підлітків Фельдман Екопарк ігрова анімалотерапія для дітей з затримкою психічного розвитку (ЗПР) спирається на природні способи, за допомогою яких діти дізнаються про себе і свої стосунки з навколишнім світом. Даний підхід допомагає дитині в розвитку поваги до себе та інших, усвідомленні свого тіла, почуття власної гідності, а також більш широкого визнання і забезпечення їх власних здібностей.

Ключові слова: рання затримка психічного розвитку, анімалотерапія, ігрова терапія, іпотерапія.

Аналіз індивідуально-психологічних та міжособистісних проблем у сім'ях з дитиною з затримкою психічного розвитку (ЗПР) відображає різні аспекти складних процесів взаємодії дитини з оточуючими, сприйняття малюка близькими, його розвитку та формування як особистості [1].

Одним з пріоритетних напрямків сучасних досліджень є вивчення особливості мікро- і макросоціальних взаємодій дитини і сім'ї: особистісної сфери батьків, адаптаційних механізмів сім'ї, які запобігають їх психологічній деструкції.

На сьогоднішній день активно розробляються нові і вдосконалюються традиційні моделі медико-психологічної реабілітації дітей з порушенням різних психічних сфер [2].

Актуальним в психокорекційному напрямку є використання поєднаних підходів при роботі з дітьми з затримкою психічного розвитку. Особливо важливим є використання різних природних факторів в сучасну епоху постіндустріального розвитку суспільства. Міжнародний благодійний фонд «Фонд Олександра Фельдмана» на території «Фельдман Екопарк» створив Центр психосоціальної реабілітації для дітей та підлітків з психологічними, емоційними і поведінковими розладами (далі – Центр).

Пріоритетним завданням є відновлення біо-психо-соціальної гармонії людини в умовах сучасної урбаністично-деформованого середовища проживання.

Основними завданнями Центру є:

1. Психосоціальна корекція порушень емоційної, особистісної та поведінкової сфери дітей з психологічними розладами;
2. Оптимізація стану психічного здоров'я та рівня якості життя з метою підвищення соціальної адаптації дітей в сім'ї, колективі та суспільстві;
3. Формування конструктивних навичок соціальної взаємодії в суспільстві;
4. Профілактика ранніх прикордонних розладів психічного регістра у дітей дошкільного та шкільного віку;
5. Організація психоосвітньої програми для «Батьківсько-дитячих взаємин» в рамках соціально-психологічних тренінгів і семінарів;
6. Впровадження в педагогічну практику системи роботи з дітьми з вищевказаними розладами;
7. Розробка і впровадження системи соціально-психологічних тренінгів для батьків з використанням елементів анімалотерапії;
8. Координація та розробка методичного керівництва по роботі з дітьми, які мають розлади психологічного розвитку, емоційні та поведінкові розлади;
9. Проведення консультативних робіт для педагогів (здійснюють навчання на дому), практичних психологів середніх навчальних закладів і батьків (або осіб, які їх замінюють) з питань розвитку, навчання і виховання дитини.

До основних принципів роботи Центру відносяться:

- комплексне психокорекційне надання допомоги дітям і сім'ї в цілому;
- тривалість проведення та подальший супровід сім'ї як соціальної осередки (можливість брати участь в юнацьких програмах, які включають в себе: проведення конкурсних творчих змагань, волонтерські акції, наукову діяльність на базі роботи з тваринами, проведення закритих груп у батьків за типом зворотного зв'язку, які спрямовані на підтримку результатів корекції і психопрофілактики виникнення нових труднощів у сімейних і соціальних взаєминах);
- принцип мультимодальності (здійснюється одночасний та різносторонній підхід до вирішення психологічних проблем в сім'ях, які консультуються, такими фахівцями, як психотерапевт, лікар психолог / практичний психолог, невропатолог, логопед, дефектолог);
- вся система надання медико-психологічної корекції дітям і сім'ям проводиться на базі екосистеми з переважним використанням в роботі анімалотерапії.

Однією з сучасних і найбільш ефективних систем допомоги дітям раннього віку з порушенням здоров'я і розвитку та їх сім'ям, яка широко використовується в світі, є система раннього втручання, спрямована на ефективне подолання, корекцію і компенсацію відхилень у розвитку у дітей з перших днів життя і супроводу сімей [3-4].

На сьогоднішній час психологічна складова раннього втручання, на відміну від медичної та корекційно-відновної, найменш розроблена.

Основні особливості ігрової терапії. Одним з переваг ігрової терапії є те, що вона не вимагає від дітей вербалізації, тому що використовує переваги природної схильності дітей до ігрової діяльності, де вони мотивовані проявляти себе, спілкуватися і вирішувати проблеми з більшою готовністю, ніж за допомогою більш пізнавальних або «розмовно-орієнтованих» методів, призначених для дорослих. Дочірні орієнтовані можливості ефективності ігрової терапії, як не директивної, так і директивної, припускають, що ігрова терапія часто є найбільш онтогенетично

необхідним втручанням для пом'якшення або усунення багатьох видів дитячих проблем. За своєю суттю, ігрова терапія приносить позитивні зміни через особливі співзвучні відносини, почуття безпеки, взаємності та визнання того, що ігрові терапевти створюють разом з дітьми. Незалежно від методу використовуваної ігрової терапії, відмінною рисою підходу є розвиток дитино-орієнтованих відносин, в яких терапевт входить в світ дитини, розглядає думки, почуття, сприйняття та ідеї, які мають важливе значення для дитини, і через відносини, які випливають, забезпечує емоційно безпечне середовище, в якому діти можуть подолати проблеми, впоратися зі страхом або тривогою, і рухатися вперед у напрямку психосоціального здоров'я [5].

Анімалотерапія. В одному полі з ігровою психотерапією знаходиться і анімалотерапія. У той час як існує кілька формальних визначень, вони не використовуються послідовно в літературі або в популярній практиці. Загалом, в країнах Європи і Америки широко поширена практика відвідування літніх людей різними тваринами (наприклад, собаки, кішки, кролики, мініатюрні коні) в лікарнях і хоспісах, госпіталізованих дітей в лікарнях і шкільних класів, для спокійного спілкування і простого контакту (прояви ласки або торкання), а також простих дій у вигляді спільних прогулянок, спостереження за тваринами та ін. Такі програми часто називають тваринно-асоційованою діяльністю (Animal Assisted Activities - AAA) або тваринно-асоційованим втручанням (Animal Assisted Interventions - AAI). Як правило, термін анімалотерапії відноситься до роботи в команді фахівця і спеціально навченої тварини (тварина-терапевт), в якій фахівцем є дипломований терапевт, наприклад, психотерапевт / психолог, фізіотерапевт, а до тварини для участі пред'являються конкретні критерії. Анімалотерапевтична команда проводить інтервенцію за допомогою спеціалізованих способів для досягнення терапевтичних цілей. Найчастіше в такій роботі задіяні собаки і коні [6].

Фахівці психічної охорони здоров'я використовують анімалотерапію для вирішення широкого кола дитячих і сімейних проблем, в тому числі в галузі розвитку, соціальних, емоційних і поведінкових проблем. Іпотерапія, каністерапія і інші види тварин використовуються в роботі з дітьми з селективним мутизмом, проблемами з навчанням і синдромом дефіциту уваги, опозиційною поведінкою, депресією, сором'язливістю і соціальною ізоляцією, різними залежностями, для навчання управляти своїм гнівом, при важкій втраті, побутовому насильстві, знущаннях, після стихійних лих і при роботі з травмою, тривогою і проблемами прихильності. Метод анімалотерапії може застосовуватися різними способами в прийомних сім'ях, а також щодо затриманих неповнолітніх і в молодіжних виправних установах [7].

Анімалотерапія з дітьми має сенс, оскільки діти і тварини мають багато спільного: 1) вони залежать від дорослих, 2) вони існують в основному «тут і зараз» і дають чесний зворотній зв'язок, 3) їх основною формою спілкування є невербальна і конкретна форма, 4) вони знають, як грати природно і відчувати себе вільно. Ці фактори, в поєднанні з великим інтересом у дітей до тварин, дозволяють припустити, що анімалотерапія є потенційно корисним інструментом в психотерапевтичному арсеналі практикуючих лікарів [8].

У дослідженнях зв'язку людини і тварини, взаємодії людини і домашньої тварини, і дитячих взаємин з тваринами передбачаються фізичні, соціальні та психологічні переваги для здоров'я, тому клінічний інтерес і визнання даного методу знаходиться на підйомі і розширюються нові методи за участю тварин в практиці лікування психічного здоров'я [9].

Існують певні особливості анімалотерапії, схожі з методом ігрової терапії. Як і ігрова психотерапія, анімалотерапія проводиться в обстановці, яка має в своєму розпорядженні дітей до спілкування. Обидва методи допомагають дітям спілкуватися з іншими людьми, висловлювати свої почуття, змінювати поведінку, розвивати навички вирішення проблем, а також вивчати нові

способи ставлення до інших. Ігрова терапія, як і анімалотерапія, спирається на природні способи, за допомогою яких діти дізнаються про себе і свої стосунки з навколишнім світом. Обидва підходи можуть допомогти дітям у розвитку поваги до себе та інших, усвідомленні свого тіла, почуття власної гідності, а також більш широкого визнання і забезпечення їх власних здібностей. Можна відзначити аналогічні траєкторії полів анімалотерапії і ігрової терапії, а також їх розумово-чутливі підходи до психотерапевтичної роботи з дітьми, підлітками та сім'ями. Теоретичні та клінічні риси, що розвиваються, призвели до зростання числа ігрових терапевтів, що включають тварин-терапевтів в свою роботу.

Особливості ігрової анімалотерапії. Одним з найбільш перспективних розробок в області психічного здоров'я дитячого віку є область ігровий анімалотерапії. Ігрова анімалотерапія представляє собою синтез двох підходів, спрямованих на розвиток дитини – ігрова психотерапія і анімалотерапія [10].

У Центрі на території «Фельдман Екопарк» ігрова анімалотерапія використовується в основному в якості доповнення до інших терапевтичних методик, таких як ігрова терапія, внутрісімейна терапія, сімейна терапія, психоосвітні програми для батьків, і когнітивно-поведінкова терапія.

Існує декілька керівних принципів даного методу.

1. У максимально виразному ступені заохочення рівної і взаємної поваги дітей і тварин, які беруть участь.

2. Діяльність в ігровій анімалотерапії повинна бути безпечною і приємною для всіх учасників. Якщо така діяльність є небезпечною для будь-якої зі сторін, вона зупиняється і замінюється іншою терапевтичною активністю.

3. В ході ігрової анімалотерапії дитина і тварина приймаються такими, якими вони є. Від дітей і тварини-терапевта не очікується «правильної поведінки».

4. В ігровій анімалотерапії акцент робиться не на контролі, а на відносинах. Так само як тварина-терапевт дізнається, як вести себе під час сесій, діти вчаться, як поводитися шанобливо і гуманно з твариною. Процес ігрової анімалотерапії дозволяє дітям будувати здорові взаємини з твариною-терапевтом.

5. Ігрова анімалотерапія ґрунтується на твердих принципах розвитку дитини, роботи з ним в умовах екосистеми і гуманного поводження з твариною. Використовуються тільки позитивні відносини потенційної взаємодії, які найкращим чином сумісні з процесом психокорекційної роботи.

Існує п'ять основних цілей, які одночасно досягаються нами при використанні ігрової анімалотерапії.

1. **Самоефективність.** Ігрова анімалотерапія спрямована на розвиток здібностей дітей, в тому числі їх здатність захищати себе і зберігати безпеку. Вони вчаться захищати тварин і мати з ними справу, що в свою чергу надає їм впевненість в собі. Наприклад, всі діти вчаться знайомитися з тваринами, як підійти або доторкнутися до них, щоб уникнути укусів, ударів або подряпин, як поводитися з ними належним чином, наприклад, дресирувати коня, використовуючи позитивні методи або як торкатися до коня не налякавши його. Навіть якщо тварина-терапевт представляє мінімальний ризик для дитини, ігрова анімалотерапія сприяє розвитку у нього поведінки і навичок, які будуть працювати з іншими тваринами, з якими вони можуть зіткнутися, в тому числі і тими, які становлять потенційну небезпеку. Наприклад, навіть якщо собака-терапевт приймає дитячі руки, що обіймають її за шию, більшості собак це не подобається. Для того, щоб уникнути можливих укусів від незнайомої собаки або улюбленої

собаки друга, діти вчаться торкатися до собаки і чесати їй груди тільки після того, як вони отримали дозвіл від власника.

2. **Відносини.** Внаслідок взаємин з тваринами в ігровій анімалотерапії, діти вчаться здоровим відносинам і моделям поведінки. Вони також вчаться доглядати за твариною. Це особливо цінно для дітей з брутальним поведінням в анамнезі і зруйнованими людськими симпатіями. Часто вони вчаться довіряти тварині-терапевтові перш, ніж вони зможуть довіряти людям. Оскільки властивості здорових взаємовідносин людини і тварини є майже такими ж, як і відносини у здорових людей, ігрова анімалотерапія допомагає дітям навчитися спілкуватися з іншими, дізнатися про відносини «віддавати-і-брати», а також навчитися розглядати і пристосовуватися до потреб тварини і її бажань. В умовах терапії відбувається ефект соціальної взаємодії – діти і підлітки більше довіряють терапевтові і процесу терапії через участь тварини.

3. **Емпатія.** Ігрова анімалотерапія має потенціал для розвитку у дітей здатності розпізнавати почуття інших, діяти відповідно до цього знанням належним чином, і формує турботливу модель поведінки. Психотерапевт / психолог допомагає дитині дізнатися про емоції у тварин, сигналах, які допомагають їм комунікувати один з одним, а також надає можливість дітям робити добрі і людські дії, засновані на цьому досвіді. Це зазвичай відбувається спонтанно, але іноді цей процес може бути полегшений фахівцем, який закликає дітей нагодувати або напоїти тварину, навчає комунікативним сигналам, які подає тварина, запрошує дітей сфокусуватися на почуттях тваринного і його реакціях, або показує дітям як торкатися, доглядати або масажувати тварину. Коли діти розвивають більш гуманне ставлення до тварин, вони можуть бути застосовані і відносно міжособистісного спілкування.

4. **Саморегуляція.** Ігрова анімалотерапія застосовується нами, щоб допомогти дітям розвивати навички саморегуляції як емоцій, так і поведінки. Діти вчаться залишатися спокійними з твариною-терапевтом і зберігати терпіння. Коли тварина не поводить себе так, як хочеться дітям, вони повинні регулювати свої очікування і плани, і в той же час, вчитися наполегливості. Якщо навчання тварини новим навичкам входить в терапевтичну програму даної дитини, то цей процес не може прискорюватися. Дитина вчиться посилювати його маленькі досягнення на шляху до більшої мети, тобто того навичку, який може добре послужити самій дитині в майбутньому. Оскільки діти вчаться комунікувати, частіше за все не вербально, з твариною в ході ігрової анімалотерапії, вони починають краще розуміти тварину і то, як їх власна поведінка впливає на відносини – позитивно або негативно. Терапевт також може допомогти краще контролювати своє збудження і хвилювання у ході застосування заходів з твариною-терапевтом. Наприклад, якщо кінь йде через те, що дитина злобно тупотить на неї ногою, то можна запропонувати дитині зробити щось, що допоможе коню відчувати себе в безпеці, щоб знову підійти до дитини (часто здійснюється за допомогою більш спокійних поглядів і поведінки).

5. **Вирішення проблем.** Ігрова анімалотерапія допомагає у вирішенні багатьох специфічних проблем. Допомагає дітям впоратися зі злістю і агресією, тривогою, гіперактивністю, депресією, реакцією на травму, почуттям ізоляції, підвищує толерантність до фрустрації і т.ін. Оксана Р., 5 років, навчилася заводити друзів у дитсадку завдяки тому, що надиктовувала і розмальовувала коротку книжку, що допомагає сором'язливим собакам.

Ігрова іпотерапія. Більшість ігрових терапевтів знають і використовують пісочну терапію в своїй роботі, розуміючи важливість глибокого метафоричного вивчення для дітей і дорослих. Як правило, лікарі можуть забезпечити пісочницю та мініатюри для клієнтів, щоб використовувати на свій розсуд (НЕ директивна ігрова терапія) або запропонувати клієнтам способи використовувати пісочницю при необхідності опрацювання певних питань.

Замість того, щоб бути поза пісочницею клієнт під час ігрової іпотерапії знаходиться безпосередньо в ній. Так само, як в традиційній ігровій терапії, існує цілий ряд інструментів, які клієнти можуть використовувати з єдиною відмінністю, що коні не вважаються терапевтичним інструментом, а є рівними ко-терапевтами. При вході на арену, дітям, як правило, подобається відчувати глибокий пісок і його податливу текстуру. Коням, здається, це теж подобається, тому що, коли вони виходять на арену вони часто лягають і катаються в піску, штовхаючи ногами в повітрі. Діти часто швидко починають наслідувати цьому коню моделюючи його поведінку, і дитяча радість гойдатися і копати ногами в глибокий, щільний пісок дає відчуття свободи і гострі відчуття, і як це не парадоксально розслабляє. Аналогічне явище в традиційній роботі ігрової терапії, коли діти спонтанно знімають взуття і шкарпетки, щоб стояти босоніж в пісочниці. Однак займаючись на арені задіюється все тіло. Коли діти вперше бачать пустуючих коней, вони, здається, втрачають самосвідомість, залученні всім сенсорним досвідом.

На сьогоднішній день на базі Центру беруть участь у програмі ігрової іпотерапії більше 75 дітей і підлітків з різними порушеннями психіки.

Компоненти іпотерапії включають в себе унікальні екологічні параметри, командний підхід коня і терапевта до лікування, а також види діяльності, структуровані і засновані на вирішенні проблем, що нагадують деякі форми групової психотерапії. Такий вид роботи приносить безпосередні переваги за рахунок фокусу на процесі або рішенні проблеми, а не на саму проблему. Як і з іншими тваринами в ігровій анімалотерапії, участь непарнокопитних в ігровій терапії і іншої психотерапевтичної роботі має сильну сенсорну складову, дозволяючи проявлятися таким сенсорним переживань, які не можуть бути належним чином запропоновані самим фахівцем. Процес (м'якого) прийняття ризику в роботі з кінями має тенденцію виробляти більш глибоку терапію, ніж робота в традиційних психотерапевтичних кабінетах. Ігрова іпотерапія передбачає участь психотерапевтичної команди, що складається з психотерапевта/психолога, конярів і коня. Коні розглядаються як частина команди через їх здатність реагувати на інтерналізацію людських почуттів. Роллю фахівця в галузі психічного здоров'я є спостереження за лікуванням, емоційними реакціями і вербальними і невербальними реакціями клієнтів на коня(ей). Фахівець також допомагає вибудовувати метафори для зміни. Коняр приділяє більше уваги поведінці і реакцій самого коня, а також ділиться своїми спостереженнями з пацієнтом. Разом ця команда допомагає дитині, оскільки вони дізнаються про себе більше через метафори і загальний процес, весь час створюючи м'яку і неупереджену терапевтичну атмосферу. Знову ж, розуміння ігровими терапевтами дітей, а також їх здатність співпереживати і створювати емоційну безпеку добре служити їм в такій командній роботі.

Ігрова анімалотерапія, яка включає коней, носить експериментальний характер. Учасники краще дізнаються про себе та інших, беручи участь в заходах з кінями, а потім опрацьовуючи свої думки і почуття з терапевтичної командою безпосередньо після заняття, «тут і зараз». Залучення коней вносить в процес лікування динаміку. Коні великі і потужні тварини і це створює природну можливість для деяких дітей, підлітків та сімей долати страх і розвивати впевненість у собі. Розмір і сила коня лякають багатьох людей. Виконання завдання за участю коня, незважаючи на ці страхи, створює впевненість і забезпечує терапію багатьма метафорами для боротьби з іншими страшними і складними ситуаціями в житті. У багатьох випадках діти легко бачать паралелі між своїми емоційними реакціями, поведінкою і моделями в ігровій анімалотерапії з аналогічними ситуаціями в повсякденному житті.

Таким чином, ігрова анімалотерапія поєднує в собі два перспективних терапевтичних підхода в роботі з дітьми, підлітками та сім'ями: ігрова терапія і анімалотерапія. Живе з

домашніми тваринами в якості терапевтичних партнерів пропонує дітям нові можливості для зниження захисту, навчання висловлювати свої почуття, будувати здорові відносини, і долати проблеми. Такий досвід може змінити думки дітей про себе і дати їм можливості, пропонуючи нове розуміння їх взаємин з іншими тваринами і в кінцевому рахунку, іншими людьми. Поле ігрової анімалотерапії істотно зросло, і є надія, що подальше навчання і використання ігрової анімалотерапії призведе до збільшення досліджень процесів і результатів.

Література

1. Ascione F.R. Enhancing children's attitudes about the humane treatment of animals: Generalisation to human-directed empathy. / F.R. Ascione. – Anthrozoös, 1992. – P. 176-191.
2. Ascione, F.R., Weber, C.V. Children's attitudes about the humane treatment of animals and empathy: One-year follow-up of a school-based intervention. / F.R. Ascione, C.V. Weber// Anthrozoös. – 1996. – P.188-195.
3. Ashby J.S., Active interventions for kids and teens: Adding adventure and fun to counseling / J.S. Ashby, T., Kottman D.G. DeGraaf // Alexandria. - VA: American Counseling Association. – 2008. – P.25-29.
4. Beck, A., Katcher, A. Between pets and people: The importance of animal companionship (rev. ed.). / A Beck, A Katcher,. – West Lafayette. – 1996. – 225 P.
5. Bowers M.J., MacDonald P.M. The effectiveness of equine-facilitated psychotherapy with at-risk adolescents. / M.J. Bowers, P.M. MacDonald// Journal of Psychology and the Behavioral Sciences. – 2001. – P.62-76.
6. Bratton S.C. The efficacy of play therapy with children: A meta-analytic review of treatment outcomes / S.C. Bratton, D. Ray, T. Rhine, L. Jones // Professional Psychology Research and Practice. – 2005. – N4, V.36. – P.376-390.
7. Faa-Thompson T.J. Turn about Pegasus: Training handout / T.J. Faa-Thompson // Pegasus RDA Centre Morpeth. – 2010. – P-145-151
8. Fine A.H. Handbook on animal-assisted therapy: Theoretical foundations and guidelines for practice (2nd ed.)./ A.H Fine.// San Diego and London: Academic Press (Elsevier). – 2006. – 184 P.
9. O'Connor C. The silent therapist: A review of the development of equine assisted psychotherapy. / C. O'Connor // Retrieved. – 2006. – P.36-42
10. Taylor, S.M. Equine facilitated psychotherapy: An emerging field. / S.M. Taylor // Unpublishedmanuscript. – 2001. – 357 P.

ANIMAL-ASSISTED THERAPY AS A METHOD OF WORKING IN CHILDREN WITH EARLY MENTAL RETARDATION

M. Ye. Vodka, T. A. Aliieva, I. D. Vashkite.

The specifics of the animal-assisted play therapy in children with mental retardation is aimed at development of a child-oriented relationship in which the therapist enters the world of the child, consider the thoughts, feelings, perceptions and ideas that are important for the child, and through the relationships that follow, it provides emotional a safe environment in which children can overcome the problems, to cope with fear and anxiety, and to move forward in the direction of psychosocial health. Used on the basis of the Centre's psychosocial rehabilitation of children and adolescents Feldman Ecopark animal-assisted play therapy for children with mental retardation based on the natural ways in which children learn about themselves and their relationship with the world around them. This approach

helps the child to develop respect for themselves and others, awareness of the body, self-esteem, as well as a wider recognition and enforcement of their own abilities.

Key words: Early mental retardation, animal-assisted therapy, play therapy, equine therapy.

АНИМАЛОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД РАБОТЫ С ДЕТЬМИ С РАННЕЙ ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

М. Є. Водка, Т. А. Алієва, І. Д. Вашкіте.

Специфика работы игровой анималотерапии у детей с задержкой психического развития направлена на развитие ребенко-ориентированных отношений, в которых терапевт входит в мир ребенка, рассматривает мысли, чувства, восприятие и идеи, имеющие важное значение для ребенка, и через отношения, которые вытекают, обеспечивает эмоционально безопасную среду, в которой дети могут преодолеть проблемы, совладать со страхом или чувством тревоги, и двигаться вперед в направлении психосоциальной здоровья. Используемая на базе Центра психосоциальной реабилитации детей и подростков Фельдман Экопарк игровая анималотерапия для детей с задержкой психического развития (ЗПР) опирается на естественные способы, с помощью которых дети узнают о себе и своих отношениях с окружающим их миром. Данный подход помогает ребенку в развитии уважения к себе и другим, осознании своего тела, чувства собственного достоинства, а также более широкого признания и обеспечения их собственных способностей.

Ключевые слова: ранняя задержка психического развития, анималотерапия, игровая терапия, иппотерапия.

МІКРОБІОЛОГІЯ, ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ, ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

УДК 616.248-053.2/. 5:612.017

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**В. Г. Чернуский, Н. Н. Попов, О. Л. Говаленкова, А. В. Летяго, В. Л. Кашина-Ярмак,
Т. В. Евдокимова.**

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков

В работе была исследована роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы (БА) у детей при разных клинических формах и степенях тяжести ее течения. Проведено обследование 228 детей, больных БА в возрасте от 5 до 14 лет. Оценивали титр комплемента (C_0) в сыворотке крови, компоненты комплемента C_2 и C_3a , белковый компонент сыворотки крови пропердин, циркулирующие иммунные комплексы, уровень общего сывороточного IgE. Статистическую обработку проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В результате проведенного исследования установлено, что у больных с неаллергической формой БА наибольшее повышение отклонений от норматива отмечено в отношении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($t = 16,74$). Второе ранговое место занимает повышенное содержание C_3a ($t=8,21$), далее в порядке снижения - IgE ($t=4,55$) $\rightarrow$ C_0 ($t=1,89$). Рейтинговое нормирование степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных с atopической формой БА показало, что в отличие от больных с неаллергической формой БА главная патогенетическая роль принадлежит реакиновой гиперчувствительности (IgE; $t = 17,39$). Значение иммунокомплексной гиперсенситизации при atopической форме БА находится на втором ранговом месте. У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной активности как иммунокомплексных, так и реакиновых реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ($t = 13,66$) $\rightarrow$ IgE ($t = 11,19$). Таким образом, выявлено, что в патогенезе БА у детей участвует иммунокомплексный иммунологический механизм (III тип по Геллу-Кумбсу), усиливающий иммуноспецифические реакции, усугубляя тяжесть течения заболевания. В сыворотке крови детей, больных БА, имеет место снижение белкового компонента – пропердина, который потребляется на активацию альтернативного (пропердинового) пути комплемента через C_3a , а так же ннеспецифические иммунологические механизмы способны стимулировать и поддерживать хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе у детей, больных БА.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, система комплемента, циркулирующие иммунные комплексы

Введение

Одной из актуальных проблем современной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии является бронхиальная астма (БА) у детей [1, 2]. Это связано как с ростом заболеваемости и более тяжелым его течением, так и учащением летальных исходов во время астматического статуса. Большинство исследователей относит БА к аллергическим заболеваниям, в основе которых, как правило, лежат иммунологические механизмы. Сущность их при БА остается до сих пор предметом исследований. Простая реакция антиген-антитело не отражает все сложности формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических вариантах БА у детей [3, 4]. Ответ организма на различные антигены определяется иммунной системой, основное звено которой включает взаимодействие трех типов клеток: Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Ответ иммунной системы проявляется развитием клеточных и гуморальных реакций не совсем правильно, т.к. иммунный ответ – это единый процесс, включающий различные клеточные элементы в зависимости от вида антигена, с обязательным участием как специфических антител, так и других гуморальных факторов (цитокины, комплемент, медиаторы и др.). В клеточных реакциях принимают участие и постоянно взаимодействуют различные виды клеточных форм, как циркулирующих в крови и лимфе (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, тромбоциты и др.), так и фиксированных – эндотелий, эпителий, фибробласты и др. Все эти взаимодействующие клеточные элементы могут быть признаны иммунокомпетентными. Их степень участия определяется видом антигена, путем поступления в организм, кратностью и длительностью его воздействия на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы [5]. Многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза БА, значительно расширили представление об этой патологии. Но на современном развитии проблемы еще не в полной мере отражены вопросы неспецифической резистентности и их роли в развитии и тяжести течения БА у детей [2].

Целью работы было оценить роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей при разных клинических формах и степенях тяжести ее течения.

Материалы и методы

Проведено обследование 228 детей, больных БА в возрасте от 5 до 14 лет, из них девочки составили 74 (32,5%) мальчики – 154 (67,5%). Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно с классификацией принятой съездом педиатров и утверждены приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009 и МКБ-10. Титр комплемента (C_0) в сыворотке крови с учетом 50% гемолиза определяли по Л.С. Резниковой, компоненты комплемента C_2 и C_{3a} - методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, белковый компонент сыворотки крови пропердин по Pillemer в модификации А.В. Машкова и З.М. Михайловой [4]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,75%-ном растворе полиэтиленгликоле по Haskova (1978). Уровень общего сывороточного IgE определяли с помощью иммуноферментного анализатора с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария). Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность выборки вариационных рядов оценивали методом Г.Ф. Лакина (1990).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех у 228 обследованных детей с различными формами БА в периоде обострения существенно повышались фракции системы комплемента (C_1 , C_2 , C_{3a}), что приводило к образованию ЦИК, количество которых превышало нормативные показатели в зависимости от формы и тяжести течения заболевания. У больных с неаллергической формой БА наибольшее

повышение отклонений от норматива отмечено в отношении ЦИК ($t = 16,74$). Второе ранговое место занимает повышенное содержание C_{3a} ($t=8,21$), далее в порядке снижения - IgE ($t=4,55$) $\rightarrow$ C_0 ($t=1,89$). Последний показатель не выявил достоверных отличий от норматива. Следовательно, рейтинговое нормирование позволило выявить доминирующее патогенетическое звено у детей с неаллергической формой БА. Этим звеном оказался иммунокомплексный процесс и альтернативный путь активации системы комплемента C_{3a} , являющийся анафилатоксином, который стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов и запускает реакции гиперчувствительности замедленного типа. Альтернативный путь активации системы комплемента реализуется через белковый компонент сыворотки крови – пропердин.

Рейтинговое нормирование степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных с atopической формой БА показало, что в отличие от больных с неаллергической формой БА главная патогенетическая роль принадлежит реакиновой гиперчувствительности (IgE; $t = 17,39$). Значение иммунокомплексной гиперсенсibilизации при atopической форме БА находится на втором ранговом месте. В этом плане иерархическая цепочка выглядит следующим образом: IgE ($t=17,39$) $\rightarrow$ ЦИК ($t = 14,43$) $\rightarrow$ C_{3a} ($t = 11,85$) $\rightarrow$ C_0 ($t = 3,82$) (таблица 1). У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной активности как иммунокомплексных, так и реакиновых реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ($t = 13,66$) $\rightarrow$ IgE ($t = 11,19$). Затем в порядке иерархии следуют C_{3a} ($t = 8,84$) $\rightarrow$ C_0 ($t = 1,49$). Использование средних значений t-критерия по всей совокупности признаков позволяет провести комплексную оценку степени отклонения от норматива неспецифического иммунитета в целом. Значительные отклонения от норматива неспецифического иммунитета имеют место во всех исследуемых группах. При этом для всех клинических форм БА отмечена зависимость степени нарушения неспецифического иммунитета от тяжести заболевания. Особенно ярко это проявляется при неаллергической и смешанной формах БА.

Таблица 1

Иммунологические показатели у обследованных детей в периоде обострения в зависимости от тяжести течения БА (M±m)

Клинические формы БА	Тяжесть течения БА	Количество больных	С _{общ} (N 55,4±3,2), гем.ед	С _{за} (N 72,5±2,49), гем.ед	ЦИК (N 30,2±2,3), ед.опт. плот.	IgE (N 53,34±3,19), КЕ/Л	Пропердин, (N 3,87±0,54), усл.ед.
Неаллергическая (n = 82)	Легкая	28	51,42±2,06 E _x =0,37	112,00±6,15* E _x =0,66	161,71±7,14* E _x =0,72	65,87±3,21* E _x =0,53	2,8±0,26 E _x =0,33
	Среднетяжелая	30	48,70±1,62 E _x =0,46	117,82±8,13* E _x =0,52	190,20±10,46 ^{#*} E _x =0,63	79,8±4,12 ^{#*} E _x =0,45	2,4±0,19 E _x =0,22
	Тяжелая	24	45,90±1,24* E _x =0,54	226,92±11,27 ^{&*} E _x =0,62	223,1±10,62 ^{&*} E _x =0,49	103,8±8,14 ^{&*} E _x =0,50	2,1±0,16 E _x =0,27
Смешанная (n = 70)	Легкая	24	72,25±4,13 ^{#*} E _x =-0,48	108,75±8,12* E _x =-0,52	118,25±9,16* E _x =-0,73	118,5±7,94* E _x =-0,62	3,3±0,27 E _x =-0,35
	Среднетяжелая	22	67,40±2,04* E _x =-0,71	179,91±8,76 ^{#*} E _x =-0,67	129,33±7,68 ^{#*} E _x =-0,59	150,66±6,43 ^{#*} E _x =-0,48	3,0±0,25 E _x =-0,31
	Тяжелая	24	61,25±3,16 E _x =-0,65	183,00±10,25 ^{#*} E _x =-0,54	148,60±11,12 ^{#*} E _x =-0,48	179,32±9,67 ^{&*} E _x =-0,68	2,7±0,22 E _x =-0,21
Атопическая (n = 76)	Легкая	30	88,43±4,32* E _x =-0,27	207,33±11,13* E _x =-0,38	158,83±8,84* E _x =-0,55	248,50±12,18* E _x =-0,61	3,0±0,24 E _x =-0,16
	Среднетяжелая	24	77,76±4,15 ^{#*} E _x =-0,34	205,70±11,03* E _x =-0,48	190,58±10,27 ^{#*} E _x =-0,60	289,17±12,24 ^{#*} E _x =-0,57	2,6±0,23 E _x =-0,18
	Тяжелая	22	60,20±3,11 E _x =-0,27	197,7±10,25* E _x =-0,34	201,33±12,09 ^{#*} E _x =-0,42	299,20±13,15 ^{#*} E _x =-0,59	2,2±0,21 E _x =-0,23
Здоровые (n = 25)		-	55,4±3,2	72,5±2,49	30,2±2,3	53,34±3,19	3,87,±0,54

Примечания:

1. (p<0,05) * - по сравнению с нормативными показателями; # – по сравнению с легкой и среднетяжелой степенью тяжести течения БА.
2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

Таким образом, полученные данные подтверждают участие в патогенезе БА у детей иммунокомплексного механизма (III тип по Геллу-Кумбсу). Экзогенные и эндогенные антигены (аллергены) при БА участвуют в образовании иммунных комплексов. Иммунный комплекс может образовываться местно в тканях бронхолёгочной системы либо в кровотоке (ЦИК), что в значительной мере определяется при различных путях поступления и в зависимости от места образования антигенов (аллергенов). Свойства ЦИК определяются химическим составом и соотношением молекул антигена и антитела, их классом или подклассом. Крупномолекулярные ЦИК, образованные в избытке антител, быстро удаляются из кровотока фагоцитарной системой, так же как ЦИК небольшой величины (10-11S). Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, так же, как и комплексы, образованные одновалентным антигеном, циркулируют длительное время и обладают слабой повреждающей активностью относительно клеточно-тканевых структур бронхолёгочной системы. Наибольшее действие на клеточные структуры оказывают ЦИК, образованные в небольшом избытке антигена, с константой седиментации (18-19S). Существенным фактором, усиливающим повреждающее действие ЦИК, является иммунокомплексное поражение сосудов из-за увеличения сосудистой проницаемости. За увеличенную сосудистую проницаемость ответственна C2-фракция комплемента, нарастающая от лёгкой степени тяжести течения к тяжёлой БА у детей.

При классическом пути активация системы комплемента C₂-фракция вызывает активацию кининов и тем самым увеличивает сосудистую проницаемость, а также стимулирует выделение из тучных клеток и базофилов крови биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, хемоаттрактантов). В цепи трансформации факторов системы комплемента, возникающей при его активации, образуется C_{3a}-компонент. На этом компоненте прекращается классический путь активации системы комплемента (иммунным комплексом). При участии сывороточного белка пропердина, активирующего C_{3a}, происходит переключение активации каскада компонентов комплемента по альтернативному (пропердиновому) пути. C_{3a}-компонент является мощным анафилотоксином, который усиливает хемотаксис эффекторных клеток, высвобождение гистамина, серотонина, кининов, интерферонов (ИНФ-α, ИНФ-γ), лизосомальных ферментов. Следовательно, каждый из путей активации системы комплемента является фактором, усиливающим то или иное звено воспалительной реакции. Поэтому роль компонентов системы комплемента в развитии патогенеза БА у детей заключается в стимуляции развития и поддержания хронического воспаления в бронхолёгочной системе и усиливает иммуноспецифические реакции при БА у детей.

Выводы

1. В патогенезе бронхиальной астмы у детей участвует иммунокомплексный иммунологический механизм (III тип по Геллу-Кумбсу), усиливающий иммуноспецифические реакции, усугубляя тяжесть течения заболевания.
2. В сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, имеет место снижение белкового компонента – пропердина, который потребляется на активацию альтернативного (пропердинового) пути комплемента через C_{3a}.
3. Неспецифические иммунологические механизмы способны стимулировать и поддерживать хроническое аллергическое воспаление в бронхолёгочной системе у детей, больных бронхиальной астмой.

Литература

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Современный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г. Н. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
3. Каганов С. Ю. Респираторные аллергии у детей / Каганов С. Ю. – Л.: Медицина, 1980. – 150 с.
4. Бережная Н. М. Нарушение различных уровней иммунологической регуляции при atopической бронхиальной астмы / Н. М. Бережная, С. А. Котова, О. Б. Белова // Астма. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 99-106.
5. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Маянский Д. Н. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ІМУНІТЕТУ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**В. Г. Чернуський, М. М. Попов, О. Л. Говаленкова, Г. В. Лetyаго,
В. Л. Кашіна-Ярмак, Т. В. Євдокимова.**

У роботі було досліджено роль неспецифічних факторів імунітету в патогенезі бронхіальної астми (БА) у дітей при різних клінічних формах і ступенях тяжкості її перебігу. Проведено обстеження 228 дітей, хворих на бронхіальну астму у віці від 5 до 14 років. Оцінювалися титр комплементу (C_0) в сироватці крові, компоненти комплементу C_2 і C_{3a} , білковий компонент сироватки крові пропердин, циркулюючі імунні комплекси, рівень загального сироваткового IgE. Статистичну обробку проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих з неалергічною формою БА найбільше підвищення відхилень від нормативу відзначено щодо циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) ($t = 16,74$). Друге рангове місце займає підвищений вміст C_{3a} ($t = 8,21$), далі в порядку зниження - IgE ($t = 4,55$) → C_0 ($t = 1,89$). Рейтингове нормування ступеня відхилення від нормативу показників неспецифічного імунітету у хворих з atopічною формою БА показало, що на відміну від хворих з неалергічною формою БА головна патогенетична роль належить реактивній гіперчутливості (IgE; $t = 17,39$). Значення імунокомплексної гіперсенсителізації при atopічній формі БА знаходиться на другому ранговому місці. У дітей, хворих змішаною формою БА, виявлено проміжний патогенетичний варіант, який проявлявся в приблизно рівній активності як імунокомплексних, так і реактивних реакцій з деякою домінантою перших: ЦІК ($t = 13,66$) → IgE ($t = 11,19$). Таким чином, виявлено, що в патогенезі БА у дітей бере участь імунокомплексний імунологічний механізм (III тип по Геллу-Кумбсу), що підсилює імуноспецифічні реакції, посилюючи тяжкість перебігу захворювання. У сироватці крові дітей, хворих на БА, має місце зниження пропердину, який споживається на активацію альтернативного (пропердинового) шляху комплементу через C_{3a} , а також неспецифічні імунологічні механізми здатні стимулювати та підтримувати хронічне алергічне запалення в бронхолегеневій системі у дітей, хворих на БА.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, система комплементу, циркулюючі імунні комплекси

NON-SPECIFIC FACTORS OF IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V. H. Chernuskyi, M. M. Popov, O. L. Hovalenkova, H. V. Letiaho, V. L. Kashina-Yarmak,
T. V. Yevdokymova.

The role of nonspecific immunity factors in the pathogenesis of bronchial asthma in children with different clinical forms and degrees of severity of its course has been investigated in the work. A total of 228 children with BA who were aged from 5 to 14 years were examined. We determined the complement titer (C_0) in the serum, components of complement C_2 and C_{3a} , the protein component of blood serum of properdin, and the level of total serum IgE. The data were statistically processed using Student's t-test. In patients with non-allergic form of BA, the greatest increase in deviation from the norm was noted in relation to the circulating immune complexes (CIC) ($t = 16.74$). The second ranking place occupies an increased content of C_{3a} ($t = 8.21$), then in descending order from IgE ($t = 4.55$) to C_0 ($t = 1.89$). Rating of the degree of deviation from the norm of indices of nonspecific immunity in patients with atopic BA has shown that, in contrast to patients with non-allergic form of BA, the main pathogenetic role belongs to reactive hypersensitivity (IgE; $t = 17.39$). The value of immunocomplex hypersensitivity in atopic form of BA is in the second ranked place. In children with mixed BA, an intermediate pathogenetic variant was identified, which consisted in approximately equal activity of both immunocomplex and reactive reactions with a certain dominant of the first: from CIC ($t = 13.66$) to IgE ($t = 11.19$). Thus, the obtained data confirm that in the pathogenesis of bronchial asthma in children is involved immunocomplex immunological mechanism (type III according to Gell-Coombs), which enhances immunospecific reactions, aggravating the severity of the course of the disease. In the blood serum of children with bronchial asthma, there is a decrease in the protein component properdin, which is consumed to activate the alternative (properdin) complement pathway through C_{3a} , nonspecific immunological mechanisms are able to stimulate and maintain chronic allergic inflammation in the bronchopulmonary system in children with bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, complement system, circulating immune complexes

=====

УДК 616.248-053.2/. 5:616-097

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИГЕНОВ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

**В. Г. Чернуский, Н. Н. Попов, О. Л. Говаленкова, А. В. Летяго,
В. Л. Кашина-Ярмак, Т. В. Евдокимова.**

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В работе предоставлены данные по выявлению аутоиммунного процесса в бронхолегочной системе у детей, больных бронхиальной астмой БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения. Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. Показано, что липополисахаридные антигены из межтканевой соединительной ткани бронхолегочных структур, полученные от случайно погибших детей, обладают более высокой специфичностью по сравнению с белковыми антигенами и позволяют идентифицировать морфологические изменения в бронхолегочной системе, степень тяжести течения и осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, белковые антигены, липополисахаридные антигены, аутоиммунный процесс.

Введение

Согласно современным представлениям бронхиальная астма (БА) рассматривается как хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе, в развитии которого основное значение отводится иммунопатологическим реакциям в клеточнотканевых структурах трахеобронхиального дерева [1, 2, 3]. В связи с этим в патогенезе БА у детей, определенную роль отводят аутоиммунным реакциям в клеточно-тканевых структурах бронхолегочной системы. Поэтому одним из перспективных направлений совершенствования иммунодиагностики БА в последнее время признано создание тканевых антигенов из структур бронхолегочной системы и их использование в диагностических тестах с целью выявления нарушений в структуре трахеи, бронхов и легочной ткани при развитии данного заболевания [4, 5]. В литературе приведены сведения о бронхолегочных антигенах, используемых в эксперименте и клинике для диагностики БА. При этом в условиях сравнительного сопоставления испытаний установлено, что диагностическая ценность антигенов, полученных из бронхолегочных структур, пропорциональна антигенной чистоте препарата [2, 4, 6].

Целью данного исследования было изучение роли антигенов бронхолегочной системы в диагностике аутоиммунного процесса при бронхиальной астме у детей.

Материал и методы

Проведено исследование уровня аутоантител в сыворотке крови у 97 детей, больных БА в периоде обострения, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Дорожной клинической больницы ст. Харьков ЮЖД. Методология и методика исследования основывалась на положениях консенсуса по медицинской биоэтике и принципах доказательной

медицины (Directive 2010/63/EU от 22.10.2010). Возраст обследованных детей был от 5 до 14 лет в периоде обострения. Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. В основной группе с неаллергической формой БА (НАБА) было 35 детей, с атопической (АТБА) – 32 ребенка и со смешанной (СМБА) – 30 детей. Диагноз заболевания устанавливали согласно с классификацией, принятой съездом педиатров и утвержденной приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009 и МКБ-10. Исследуемые группы были репрезентативными, рандомизированы по возрасту, полу, формам и степени тяжести течения заболевания.

Белковые водно-солевые антигены из эпителиальных клеток слизистой бронхов получали по методу Е.Ф. Чернушенко [7]. Антигенным материалом для проводимых исследований служили секционные образцы бронхов, полученные от случайно погибших детей с I (0) группой крови через 2-4 часа от момента гибели. В качестве тканевых антигенов использовали: супернатанты, микросомы, ядра, митохондрии, полученные из эпителиальных клеток слизистой бронхов.

Антигенную активность тканевых антигенов устанавливали по количественному определению белка по методу Е.Ф. Чернушенко [7]. Липополисахаридные антигены с гомологичных клеточнотканевых структур трахеи, бронхов и легочной ткани получали по методу В.Д. Яковенко [8]. Уровень аутоантител в сыворотке крови к белковым водносолевым антигенам определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) по методу Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосовой [7]. Количественное определение аутоантител к белковым и липополисахаридным антигенам проводили с помощью нефелометрической реакции Уанье в модификации В.В. Квирикадзе с соавт. [9]. Математическая обработка результатов исследования проведена с помощью общепринятых методов статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на многоплановое диагностическое применение тканевых антигенов при оценке клинических форм и степеней тяжести течения БА, мы исходили из того, что они способны, прежде всего, отражать аутоиммунные реакции, сопутствующие или определяющие патогенез заболевания. В этой связи нами для выявления аутоиммунного процесса в бронхолегочной системе был применён один из методов иммунологического исследования – реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Установлено, что полученные диагностикумы характеризуются слабо выраженными преципитогенными свойствами, вследствие чего они принципиально не могут быть использованы в реакции РПГА для диагностических целей (табл.1). Об этом, прежде всего, свидетельствует низкий процент положительно реагирующих сывороток крови, детей больных БА (23,7 % - 58,1 %). Установлено, что для двух из четырёх испытуемых диагностикумов (антигенов ядерной субстанции и митохондрий) клеток слизистой бронхов частота положительных результатов с сывороткой крови здоровых детей контрольной группы были значительно выше, чем у детей больных, БА. Сопоставление с данными клинико-лабораторного обследования детей, больных БА (клинический анализ крови, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, иммунограммы), с титрами антител с изучаемыми антигенами из клеток слизистой бронхов показало их неспособность в серологических реакциях выявлять аутоиммунные нарушения у данного контингента детей. Следует также подчеркнуть, что за исключением диагностикума, представляющего собой супернатанты и митохондрии клеток слизистой бронхов, все остальные антигены отличались и в реакции РПГА крайне низкой антигенной активностью, обеспечивая положительный результат (1:0,87-1:1,38), что полностью исключает их диагностическую значимость. Установлено, что данная группа диагностикумов, химически представленная белковыми компонентами по антигенной активности существенно не

различается между собой по способности реагировать с сывороткой крови детей, больных БА. Это также отрицательно характеризует их перспективность целевого использования. Показано, что антигены супернатанта и митохондрий клеток слизистой бронхов в РПГА с сыворотками крови детей, больных БА, выявили продукцию соответствующих специфических аутоантител в титрах: супернатанты – 1:75,4-1:108,2; митохондрии – 1:58,9-1:82,4. Поэтому, их нельзя отнести к диагностически перспективным, так как различия в группах больных БА оказались несущественными и, кроме того, значительно сниженными относительно данных в контрольной группе здоровых детей. Выводом из результатов проведенного исследования является то, что испытываемые в качестве диагностикумов белковые антигены клеток слизистой бронхов неспособны стимулировать выработку бронхолегочных аутоантител, участвующих в проявлениях аутоиммунного компонента у детей, больных БА.

Таблица 1

**Специфическая активность белковых антигенов, полученных из эпителиальных клеток слизистой бронхов при БА у детей, в периоде обострения
($M \pm m$)**

Клини- ческий диагноз	Титр РПГА							
	Супернатанты		Микросомы		Ядра		Митохондрии	
	кол-во полож. реаги- рующих, %	($M \pm m$)	кол-во полож. реаги- рующих, %	($M \pm m$)	кол-во полож. реаги- рующих, %	($M \pm m$)	кол-во полож. реаги- рующих, %	($M \pm m$)
Контрольная группа, n=25	0	0	23,7	1:0,96±0,89 $E_x=0,018$	63	1:3,74±1,98 $E_x=0,022$	100	1:122,3±63,2 $E_x=0,35$
НАБА, n=25	54,6	1:108,2±17,5* <0,05 $E_x=0,38$	32,5	1:1,24±0,19 <0,05 $E_x=0,012$	45,2	1:1,68±0,41 <0,05 $E_x=0,016$	57,4	1:68,7±20,0 <0,05 $E_x=0,27$
СМБА, n=30	50,2	1:87,2±20,3* <0,05 $E_x=-0,32$	37,9	1:1,08±0,21 <0,05 $E_x=-0,014$	43,7	1:1,94±0,52 <0,05 $E_x=-0,016$	56,2	1:82,4±19,6 <0,05 $E_x=-0,26$
АТБА, n=32	56,8	1:75,4±19,7* <0,05 $E_x=0,29$	35,6	1:0,96±0,18 <0,05 $E_x=0,15$	46,3	1:1,57±0,43 <0,05 $E_x=0,17$	58,1	1:69,5±17,2 <0,05 $E_x=0,20$

Примечания:

- * – достоверные отличия показателей от группы здоровых детей ($P<0,05$).
- E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x=0$).

Наличие положительных результатов у клинически здоровых детей при постановке РПГА с данными тканевыми антигенами очевидно нуждается в своём объяснении. Можно предположить, что аутоантитела, выявляемые с используемыми тканевыми антигенами, относятся к группе так называемых нормальных (физиологических) аутоантител, регулирующих основные проявления морфофункции бронхиального дерева в условиях физиологической нормы. Тогда снижение титров этих аутоантител при БА у детей, по-видимому, можно оценить, как индикацию снижения общей иммунологической реактивности организма и развития вторичного иммунодефицитного состояния. Низкая диагностическая способность испытанных антигенов из клеток слизистой бронхов в РПГА, очевидно, связана и с тем, что БА у детей представляет собой хронический неспецифический воспалительный процесс, который формируется на основе первоначальных изменений в межуточной строме бронхолегочной системы. Известно, что клеточные элементы соединительной ткани ответственны за развитие воспалительного процесса, являющегося неспецифической реакцией организма, направленной на локализацию и элиминацию повреждающего фактора. От адекватности реактивного ответа элементов межуточной соединительной ткани и её рыхлых структур (микрофаги, макрофаги, эозинофилы, лимфоциты), принципиально зависит и характер иммунологических сдвигов, то есть они могут формировать иммунопатологические процессы, в основе которых составляет регулирующее влияние иммунологической системы на избыточную пролиферацию культивированных клеток соединительнотканых элементов бронхолегочной системы.

Это свидетельствует о том, что особенности развития БА у детей можно иммунологически выявить посредством использования в соответствующих тестах тканевых антигенов, полученных из межуточной соединительнотканной стромы бронхолегочной системы. Необходимо отметить, что элементы межуточной стромы человека отличаются строгой антигенной и химической специфичностью.

Для изучения этого вопроса нами были испытаны антигены трахеи, бронхов и легочной ткани, полученные из межуточной соединительной ткани данных структур бронхолегочной системы от случайно погибших детей с I (0) группой крови. В соответствии с методикой получения испытываемые антигены имели химический состав, компонентно представленный в основном липополисахаридами. Белки в составе антигенных препаратов отсутствовали, пептиды определялись лишь в виде следов.

Проведенное иммунологическое обследование с использованием метода фотометрического определения иммунных антител в сыворотке крови, показало, что липополисахаридные антигены трахеи, бронхов и легочной ткани в сравнении с белковыми антигенами клеточных структур слизистой бронхов, обладали высокой антигенной активностью и способностью выявлять дифференциально-диагностические различия клинических форм БА у детей (табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что все клинические формы БА у детей характеризуются как иммунопатологический процесс, сформированный на основе первоначальных воспалительных изменений в бронхолегочной системе, индуктивно предопределённых различными, в том числе, инфекционными факторами.

Патогенетическую характеристику БА определяет продуктивный тип рецидивирующей воспалительной реакции, проявляющийся активацией и нерегулируемой пролиферацией элементов межуточной соединительной стромы бронхолегочных структур. Поэтому основной спектр иммунологических и иммунопатологических реакций при БА у детей имеет чёткую антигенную зависимость от воспалительно активированной межуточной стромы бронхолегочной

системы. Изменения со стороны клеточных структур слизистой бронхов не отличаются антигенной специфичностью. Поэтому бронхолегочные антигены белковой природы, полученные из различных структур клеток слизистой бронхов, как правило, не способны объективно диагностировать уровень присущих иммунопатологических нарушений при БА у детей.

Как установлено, липополисахаридные антигены, полученные из соединительнотканых структур трахеи, бронхов и легочной ткани, способны чётко выявлять при клинико-иммунологическом обследовании наличие и выраженность аутоиммунного процесса, воспалительно-пролиферативных изменений в бронхолегочной системе.

Этим определяется их целесообразность использования в клинической практике для иммунодиагностики клинических форм БА.

Таблица 2

Сравнительная активность белковых и липополисахаридных антигенов из эпителиальных клеток слизистой бронхов в реакциях количественного определения аутоантител в сыворотке крови детей, больных БА, в периоде обострения ($M \pm m$), усл. ед.

Вид бронхолегочных антигенов	Клинические формы			
	Контрольная группа, n=25	НАБА, n=35	СМБА, n=30	АТБА, n=32
	n = 25	n = 35	n = 30	n = 32
Белковые антигены из эпителиальных клеток слизистой бронхов				
Супернатанты	0,032±0,006	0,067±0,012 <0,05 $E_x=0,015$	0,099±0,021* <0,05 $E_x=0,017$	0,069±0,015 <0,05 $E_x=0,020$
Микросомы	0,025±0,004	0,032±0,007 <0,05 $E_x=0,011$	0,028±0,008 <0,05 $E_x=0,09$	0,032±0,007 <0,05 $E_x=0,010$
Ядра	0,027±0,002	0,033±0,010 <0,05 $E_x=0,06$	0,030±0,005 <0,05 $E_x=0,09$	0,031±0,009 <0,05 $E_x=0,014$
Митохондрии	0,048±0,009	0,059±0,014 <0,05 $E_x=0,021$	0,061±0,010 <0,05 $E_x=0,018$	0,067±0,018 <0,05 $E_x=0,029$
Липополисахаридные антигены из бронхолегочных структур				
Антиген трахеи	0,030±0,007	0,109±0,021* <0,05 $E_x=0,23$	0,171±0,018@ <0,05 $E_x=0,28$	0,096±0,012* <0,05 $E_x=0,06$
Антиген бронхов	0,028±0,003	0,238±0,038# <0,05 $E_x=-0,18$	0,252±0,047 <0,05 $E_x=-0,20$	0,188±0,016@ <0,05 $E_x=-0,19$
Антиген легочной ткани	0,043±0,006	0,292±0,042* <0,05 $E_x=0,25$	0,265±0,039* <0,05 $E_x=0,19$	0,221±0,043* <0,05 $E_x=0,31$

Примечания:

1. Q_ϕ – показатель иммунных антител в условных единицах. $Q_\phi = 0,0004 - 0,1236$ – отрицательная реакция; $Q_\phi = 0,1634 - 0,6411$ – положительная реакция; $Q_\phi = 0,1237 - 0,1633$ – слабо положительная реакция; $Q_\phi = 0,6412 - 1,4248$ – резко положительная реакция.
2. * – достоверные отличия показателей от группы здоровых детей ($P < 0,05$); @ – достоверные отличия показателей СМБА от АТБА ($P < 0,05$). # – достоверные отличия показателей НАБА от АТБА ($p < 0,05$).
3. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$).

Выводы

1. Антигены, полученные из секционного материала бронхолегочной системы белковой природы не могут быть получены промышленным путем, так как они не стандартизированы по белку, не обладают стерильностью, что в значительной мере ограничивает их применение и снижает диагностическую ценность.
2. Многокомпонентный антигенный состав белковых гомогенатов, полученных из клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, не позволяет четко идентифицировать характер морфологических изменений при бронхиальной астме у детей.
3. Липополисахаридные антигены из бронхолегочных структур не содержат в своем составе белок, могут быть получены промышленно в стерильных условиях и храниться в лиофилизированном состоянии более двух лет, что позволяет широко использовать их в иммунодиагностике клинических форм и степеней тяжести течения БА у детей.

Литература

1. Баранов А. А. Детская аллергология: Руководство для врачей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 687 с.
2. Богданова А. В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей / А. В. Богданова // Педиатрия. – 1998. – № 1. – С. 66-68.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.
4. Адо А. Д. Общая аллергология: / Адо А. Д.- М.: Медицина, 1978. – 468 с.
5. Караулова А. В. Клиническая иммунология / Караулова А. В. – М.: Медицина, 2002. – 651 с.
6. Резник И. Б. Особенности воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / И. Б. Резник [и др.] // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 9-14.
7. Способ получения тканевого аллергена для диагностики аутоаллергических процессов при хроническом тонзиллите: а.с. 1084025 СССР, МК И 5, А 61 К 39/00/ В. Д. Яковенко, А. Д.
8. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, К. С. Когосова. – Киев: Здоров'я, 1978. – 159 с.
9. Базавлук, Г. П. Черкасс, заяв. 11.10.82; опубл. 09.12.84// Бюлл. открыт. изобрет. – 1984. - №13. – С.19.

**ДІАГНОСТИКА АВТОІМУННОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ
З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИГЕНІВ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ**

**В. Г. Чернуський, М. М. Попов, О. Л. Говаленкова, Г. В. Летяго, В. Л. Кашіна-Ярмак,
Т. В. Євдокимова.**

В роботі надані дані щодо виявлення автоімунного процесу в бронхолегеневій системі у дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 5 до 14 років в періоді загострення. Групу порівняння склали 25 здорових дітей у віці від 7 до 14 років. Показано, що ліпополісахаридні антигени з проміжної сполучної тканини бронхолегневих структур, отримані від випадково загинувших дітей, мають більш високу специфічність у порівнянні з білковими антигенами і дозволяють ідентифікувати морфологічні зміни в бронхолегеневій системі, ступінь тяжкості перебігу та здійснювати контроль ефективності проведеної терапії.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, білкові антигени, ліпополісахаридні антигени, автоімунний процес.

THE DIAGNOSIS OF THE AUTOIMMUNE PROCESS IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN USING ANTIGENS OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

V. H. Chernuskyi, M. M. Popov, O. L. Hovalenkova, H. V. Letiaho, V. L. Kashina-Yarmak, T. V. Yevdokymova.

The paper presents data on the detection of an autoimmune process in the bronchopulmonary system in children with BA aged from 5 to 14 years in the period of exacerbation. The comparison group consisted of 25 healthy children aged from 7 to 14 years. It has been shown that lipopolysaccharide antigens from the interstitial connective tissue of bronchopulmonary structures obtained from accidentally killed children have a higher specificity than protein antigens and allow identifying morphological changes in the bronchopulmonary system, the severity of the course and monitoring the effectiveness of the therapy.

Key words: bronchial asthma, children, protein antigens, lipopolysaccharide antigens, autoimmune process

УДК: 579.841.1.017:544.023:[615.849.1+615.281.9]

ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПІД ВПЛИВОМ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ СИНЬОГО ТА ФІОЛЕТОВОГО СПЕКТРІВ

С. Г. Маланчук.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Робота присвячена вивченню впливу світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів на біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* in vitro

Здатність утворювати біоплівки визначали в полістиролових планшетах з попередньою синхронізацією періодичної культури досліджуваних штамів. Було показано, що при визначенні здатності до біоплівкоутворення полірезистентними нозокоміальними штамми *Pseudomonas aeruginosa* вплив світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів протягом 10 хвилин призводить до зменшення оптичної щільності первинних біоплівок у 4,8 рази за дії фіолетового та у 3,3 рази за дії синього спектрів, та пригнічує процес утворення вторинних

© Маланчук С.Г., 2018

біоплівок у 8,6 та у 10,6 разів відповідно. На підставі проведеного дослідження запропоновано застосування світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів у складі комплексної протимікробної терапії гнійно-запальних процесів з метою попередження колонізації *Pseudomonas aeruginosa* та розповсюдження нозокоміальних інфекцій.

Ключові слова: біоплівки, *Pseudomonas aeruginosa*, світлодіодне випромінювання синього та фіолетового спектрів

Вступ.

Проблема виникнення полірезистентних штамів мікроорганізмів набуває останнім часом все більшого масштабу. Звертає на себе увагу той факт, що частота вилучення полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* сягає майже 50% залежно від особливостей стаціонару, тактики вибору і частоти використання антибактеріальних засобів. Таке підвищення здатності мікроорганізмів протистояти дії антибіотиків, антисептиків тощо можна пояснити багатьма факторами, та на сьогодні сучасні наукові дослідження пов'язують полірезистентність насамперед зі здатністю бактерій формувати щільні біоплівки [3]. Результати моніторингу етіологічної ролі бактерій *Pseudomonas aeruginosa* у розвитку нозокоміальних інфекцій вказують на її зростання з 2 до 47% за останнє десятиріччя. [2]

В останні роки науковці всього світу все більше уваги стали приділяти впливу різноманітних фізичних чинників на біологічні об'єкти. Зокрема досить великого значення набуває світлодіодне випромінювання. Дотепер відсутні відомості щодо впливу світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів на біоплівки внутрішньолікарняних полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, а також данні щодо здатності планктонних клітин формувати нові (вторинні) біоплівки. Таке підвищення здатності мікроорганізмів протистояти дії антибіотикам, антисептикам тощо можна пояснити багатьма факторами, та на сьогодні сучасні наукові дослідження пов'язують полірезистентність насамперед зі здатністю бактерій формувати щільні біоплівки.

Тому **метою** даної роботи було вивчення впливу світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів на біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* in vitro.

Матеріали і методи дослідження:

Роботу виконано в рамках планової теми наукових досліджень: кафедри загальної і клінічної імунології та алергології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу», № державної реєстрації 0112U005911

Здатність утворювати біоплівки визначали в полістиролових планшетах з попередньою синхронізацією періодичної культури штамів, що досліджувались. Синхронізація бактеріальної культури проводилась після встановлення кінетики росту асинхронної культури, шляхом селекції за методом Мітчсона і Вінсента [9]. Приготування суспензій ізолятів [5] із визначеною концентрацією мікробних клітин проводилося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу та додавали дослідні антибактеріальні препарати та поживне середовище

Вимірювання оптичної щільності біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* проводили після добової інкубації при $t=37^{\circ}\text{C}$ та за порівнянням оптичної щільності дослідних та контрольних сформованих біоплівок робили висновок про ступінь формування біоплівок. Планктонні клітини,

що були вилучені з добових біоплівки, інокулювали у комірки планшету, додавали суспензійне поживне середовище а потім термостатували у вологій камері протягом доби. Далі оцінювали ступінь агрегації мікробних клітин. Оптичну щільність біоплівки вимірювали на спектрофотометрі «Multiskan EX 355», виражали в одиницях оптичної щільності (од.ощ.).

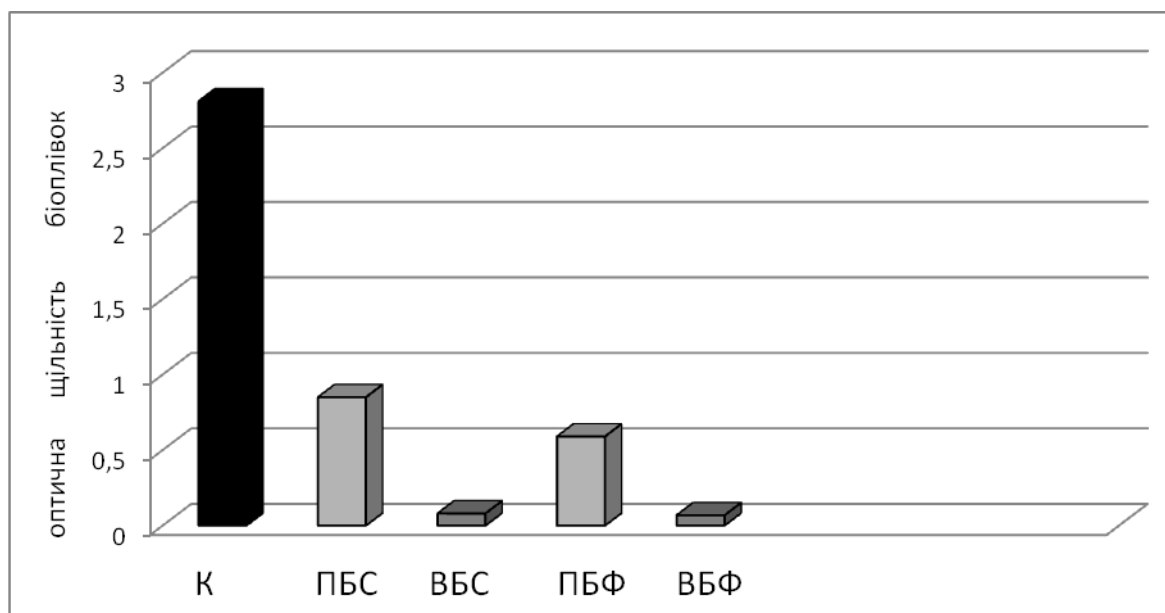
Опромінення *in vitro* проводилось світлодіодними джерелами синього (450 - 480 нм) й фіолетового (380 - 430 нм) випромінювання фотонної матриці апарата Коробова «Барва-Флекс», що містить світлодіодну матрицю з суперлюмінісцентними світлодіодами (24 шт.) і блок живлення. При обробці результатів використовували статистичні програми «Statistica» і «Biostat».

Результати і обговорення.

За результатами дослідження застосування оптичного випромінювання фіолетового спектру *in vitro* на сформовані добові біоплівки полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* було встановлено, що після опромінення сформованих біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* протягом 10 хвилин спостерігається зниження оптичної щільності біоплівки у 4,8 рази порівняно з оптичною щільністю біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* до опромінення ($0,59 \pm 0,03$ та $2,81 \pm 0,46$ од.ощ. відповідно).

При вивченні дії світлодіодного випромінювання синього спектру на добові біоплівки полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* були отримані аналогічні дані, а саме зафіксовано зниження показника оптичної щільності у 3,3 рази порівняно з таким до опромінення ($0,85 \pm 0,07$ та $2,81 \pm 0,46$ од.ощ. відповідно), що свідчить про порушення цілісності сформованих біоплівки ізолятів.

Надалі було досліджено здатність планктонних клітин *Pseudomonas aeruginosa*, що відокремились від первинної біоплівки формувати нові (вторинні) біоплівки після опромінення світло діодами синього та фіолетового спектрів. (рис. 1)



К – біоплівка *Pseudomonas aeruginosa* без опромінення

ПБС – первинна біоплівка, після опромінення синім світлодіодом

ВБС – вторинна біоплівка, після опромінення синім світлодіодом планктонних клітин

ПБФ – первинна біоплівка, після опромінення фіолетовим світлодіодом

ВБФ – вторинна біоплівка, після опромінення фіолетовим світлодіодом планктонних клітин

Рис.1. Оптична щільність біоплівки полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*

Встановлено, що після дії світлодіодного випромінювання синього спектру протягом 10 хвилин оптична щільність вторинної біоплівки становила лише $0,08 \pm 0,01$ од.ощ., тобто була у 10,6 разів тоншою за первинну ($0,85 \pm 0,07$ од.ощ.).

При визначенні здатності до біоплівкоутворення планктонними клітинами *Pseudomonas aeruginosa* після дії світлодіодного випромінювання фіолетового спектру протягом 10 хвилин встановлено, що оптична щільність вторинної біоплівки становила $0,068 \pm 0,01$ од.ощ., що є у 8,6 разів менше за первинну ($0,59 \pm 0,03$ од.ощ.).

Висновки.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено біодеструктивний вплив світлодіодного випромінювання на щільні біоплівки полірезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*. Звертає на себе увагу той факт, що випромінювання фіолетового спектру більш пригнічує первинну біоплівку, в той час як випромінювання синього спектру має більш виражений інгібуючий вплив на формування вторинної. На підставі проведеного дослідження запропоновано застосування світлодіодного випромінювання синього та фіолетового спектрів у складі комплексної протимікробної терапії гнійно-запальних процесів з метою попередження колонізації *Pseudomonas aeruginosa* та розповсюдження нозокоміальних інфекцій.

Література

1. Ильина Т.С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития /Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. / Генетика. – 2004. - № 40 (11). – С. 1 - 12.
2. Кузнецов А.А. Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса // Матеріали науч.-практ. конф. «Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики», Харків – 2006. – С. 19-22.
3. Мавров И.И. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Биопленки и проблема эффективности антибактериальной терапии /И.И. Мавров, В.Н. Васильченко, А.П. Белозеров //Дерматология та венерология. – 2007. –Т.38, № 4. – С. 19-22.
4. Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов /А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова //Соросовский образовательный журнал. – 2003. – Т.2, № 7. – С.24-32.
5. Фадеев С.Б. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тканей / Фадеев С.Б., Немцева Н.В. // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. – 2009. - №4. - С. 114 - 117.
5. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях /Приложение I к Приказу Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985г. - 123с.
7. Пат. на корисну модель 47944 Україна, МПК G09B23/00. Спосіб відтворення біоплівок мікроорганізмів in vitro /А.Я.Циганенко, М.М.Мішина, Р.А. Курбанов(UA);Харк. націон. мед. ун-т. – № u200910353; Заявл.12.10.2009; Опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н., Лапач, А.В., Чубенко, П.Н. Бабич –К.: МОРИОН–. 2000. – 320 с.
9. Mitchison J. M., Vincent W. S. Nature/ J. M. Mitchison, W. S. Vincent .– London.– 1965. –205с

**ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA ПОД ВЛИЯНИЕМ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
СИНЕГО И ФИОЛЕТОВОГО СПЕКТРОВ**

С. Г. Маланчук.

Работа посвящена изучению влияния светодиодного излучения синего и фиолетового спектров на биопленки *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Способность образовывать биопленки определяли в полистироловых планшетах с предыдущей синхронизацией периодической культуры исследуемых штаммов. Было показано, что при определении способности к формированию биопленок полирезистентными нозокомиальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* влияние светодиодного излучения синего и фиолетового спектров в течение 10 минут приводит к уменьшению оптической плотности первичных биопленок в 4,8 раза, при действии фиолетового и в 3,3 раза при действии синего спектров, а также подавляет процесс образования вторичных биопленок в 8,6 и в 10,6 раз соответственно. На основании проведенного исследования предложено применение светодиодного излучения синего и фиолетового спектров в составе комплексной противомикробной терапии гнойно-воспалительных процессов с целью предупреждения колонизации *Pseudomonas aeruginosa* и распространения нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: биопленки, *Pseudomonas aeruginosa*, светодиодное излучение синего и фиолетового спектров

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTANT STRAINS BIOFILMS FORMATION
ON THE IMPACT BY LED EMISSION OF BLUE AND VIOLET SPECTRUM**

S. G. Malanchuk.

The work is devoted to investigate the impact of LED emission of blue and violet spectrum on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation in vitro. The ability to form biofilms was observed on polystyrene dishes with primary synchronization of periodic culture of studied strains. In determining the ability *Pseudomonas aeruginosa* on formed biofilms after exposure of LED radiation blue and violet spectra within 10 minutes found that the radiation leads to decrease the optical density of the primary biofilms in 4.8 times on the actions of violet and 3.3 times on the actions of blue spectra, and inhibits the formation of secondary biofilms in 8.6 to 10.6 times, respectively. Based on the conducted research it has been suggested to use the LED emission of blue and violet spectra as a part of a complex antimicrobial therapy of pyoinflammatory sites aimed at prevention of *Pseudomonas aeruginosa* colonization and extension of hospital-related infections.

Key word: biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, LED emission of blue and violet spectra

=====

УДК 616.523: 577.254

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М. М. Попов, Т. И. Лядова, О. Г. Сорокина.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

В работе представлены результаты исследования уровней основных регуляторных цитокинов у пациентов с различными формами Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Анализ динамики цитокинового профиля у больных с Эпштейна-Барр вирусной инфекции позволил выявить разнонаправленные изменения синтеза исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что являлось основанием для установления четырех типов иммунного реагирования. Полученные данные подтверждают существование цитокинового дисбаланса при Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Установленные типы иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции Эпштейна-Барр вирусной инфекции, что проявляется склонностью к подавлению клеточно-опосредованных и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа и отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни, а также приводит к затяжному волнообразному течению.

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, типы иммунного реагирования, ВЭБ-инфекция.

Введение.

Актуальность Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ВЭБ) обусловлена высокой степенью инфицирования населения, поскольку специфические антитела к ВЭБ выявляются почти у 95% взрослого населения. Специфическая тропность ВЭБ к иммунокомпетентным клеткам, системное поражение внутренних органов, широкий диапазон клинических форм заболевания, а также отсутствие специфической профилактики является предметом исследования многих ученых [1, 2]. На сегодняшний день инфекционный мононуклеоз (ИМ) рассматривается как заболевание иммунной системы. Пролиферативная активность вируса в лимфоидных органах приводит к структурным изменениям, которые затрагивают все звенья иммунной системы, нарушения которых имеют комбинированный характер и касаются как клеточного, так и гуморального звена что, по всей вероятности, является причиной длительного течения болезни и пожизненной персистенции вируса [2, 3, 4].

Манифестные формы ИМ обычно клинически проявляются триадой симптомов: лихорадкой, лимфаденопатией, тонзиллитом, однако в клинической практике описаны формы ИМ, связанные с поражением сердца: мио-, эндо- либо перикардиты; центральной и периферической нервной системы: менингиты, менингоэнцефалиты, моно- или полирадикулоневриты; почек: нефриты; железистых органов: панкреатиты или орхиты и др. [4, 5, 6]

Кроме того, описано множество клинических форм ВЭБ (опухолевых и неопухолевых), при которых вирус играет роль этиологического фактора [2].

Установлено, что ВЭБ обладает большим набором генов, дающим ему возможность в определенной мере ускользать от иммунной системы человека. В частности, ВЭБ вырабатывает белки – аналоги ряда человеческих интерлейкинов и их рецепторов, изменяющих иммунный ответ [9, 10]. В период активного размножения вирус продуцирует ИЛ-10-подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нарушает все этапы функционирования естественных киллеров. Другой вирусный белок может блокировать активность клеток-киллеров путем ингибирования интерлейкина-12.

Кроме того, ВЭБ обладает высокой мутабельностью, что позволяет ему на определенное время избегать воздействия специфических иммуноглобулинов (которые были наработаны к вирусу до его мутации) и клеток иммунной системы хозяина. Таким образом, размножение ВЭБ в организме человека может явиться причиной возникновения вторичного иммунодефицита [11-13].

Прогнозирование исходов ВЭБ-инфекции, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ВЭБ-ассоциированным заболеваниям, а также от наличия ряда внешних факторов (стрессы, инфекции, операционные вмешательства, неблагоприятное воздействие окружающей среды), повреждающих иммунную систему. Нарушение баланса между основными регуляторными цитокинами, безусловно, может приводить к длительной персистенции ВЭБ, частым рецидивам и прогрессированию заболевания. С этих позиций, ВЭБ-инфекцию можно рассматривать как «несбалансированную цитокинемию» [3, 4, 5, 6]. По научным данным установлено, что преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, ассоциируется с длительной вирусной персистенцией и хронизацией процесса, тогда как активация Th-1 типа – со спонтанным выздоровлением при острых формах ВЭБ [6, 7, 8]. Поэтому, изучение данных о продукции основных регуляторных цитокинов с установлением типов иммунологического реагирования при ВЭБ-инфекции является актуальными.

Цель исследования: установить типы иммунного реагирования для прогнозирования клинического течения заболевания у больных с различными формами ВЭБ-инфекции на основании анализа динамики продукции цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10)

Материалы и методы.

Работа выполнена на кафедре общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина и клинических базах кафедры Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова и КУОЗ «Городская поликлиника №6» г. Харькова в 2009-2015 гг. в рамках научно-исследовательской темы: «Изучение роли иммунных, аутоиммунных и метаболических нарушений в патогенезе и исходах инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами» (№ государственной регистрации №0112U005911).

Для выполнения поставленной цели нами был обследован 321 пациент с ВЭБ-инфекцией. Возраст обследованных пациентов находился в диапазоне от 19 до 57 лет (средний возраст $33,1 \pm 11,7$ лет). Женщины составляли 57,6% (n=185), мужчины – 42,4% (n=136) (соотношение женщины-мужчины 1,2:1,0). Среди обследованных больных ИМ и хронической ВЭБ-инфекции (ХВЭБ) преобладали лица женского пола (57,6 и 62% соответственно), средний возраст составил ($24,5 \pm 2,2$ и $33,8 \pm 3,1$ года, соответственно).

Все пациенты с клиническим статусом были условно разделены на следующие группы. Первая группа состояла из лиц с ИМ (n=138), в которую вошли пациенты с лабораторно доказанными признаками первичной вирусной инфекции. Верификация клинического диагноза

ИМ проводилась в соответствии с рекомендациями Ж.И. Возиановой и соавт. (2001). Во вторую группу были включены пациенты с различными формами хронической ВЭБ-инфекции (ХВЭБ) (n=183), среди которых: серозный менингит (n=8), хронический тонзиллит (n=32), неспецифическая лимфаденопатия (n=48), длительный субфебрилитет (n=54), реактивный артрит (n=16), синдром хронической усталости (n=25).

Группа сравнения состояла из 20 клинически здоровых молодых людей без признаков острой или любой хронической патологии, из которых 16 были обследованы на маркеры ВЭБ средний возраст $24,1 \pm 3,2$ лет. В анамнезе жизни отсутствовали данные о перенесенном ИМ, а «серологический профиль» характеризовался наличием в крови только EBNA - Ig G к нуклеарным антигенам и отсутствием ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне. Всем больным ИМ или лимфаденопатией обязательно проводили бактериологическое исследование мазков из носоглотки на патогенную микрофлору и дифтерию.

В комплекс обследования больных входили клинический анализ крови, выявление наличия атипичных мононуклеаров, выявление специфических противовирусных антител (VCA-IgM, EA-IgM и EBNA-IgG) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) наборами производства «IBL» (Германия) и «Вектор-Бест» (РФ), выявление ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и слюне, активность аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АсАТ, АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфаткиназы (КФК), фибриногена в динамике заболевания.

Для подтверждения диагноза как скрининговый экспресс-анализ крови на наличие ВЭБ применяли гетерофильный тест в модификации Гоффа-Бауэра (ГБ) (Чирешкина Н.М., 1973). У части пациентов для дифференциальной диагностики проводили серологические обследования на вирус простого герпеса 1 + 2 типа (ВПГ-1 + 2), цитомегаловирус (ЦМВ), токсоплазму, вирусы гепатитов (А, В и С), ВИЧ. Для этого использовали соответственно следующие тест-системы для тИФА: анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, анти-ВГА-IgM, HBsAg, анти-HBc-total и анти-ВИЧ-1+2 total производства: НПО «Диапроф» (Украина), «Диагностические системы» (РФ), «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Германия).

Молекулярно-генетические исследования включали определение репликативной активности ВЭБ на основании обнаружения в сыворотке крови ДНК ВЭБ методом ПЦР с помощью тест-систем производства НПФ "Литех" (Россия).

Сывороточные концентрации исследуемых цитокинов: ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 определялись с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия), пользуясь инструкцией производителя с использованием тИФА. Материалом для исследований была сыворотка крови больных ХВЭБ, которая была получена в периоде обострения болезни.

Техническое исполнение анализов проводилось в клиничко-диагностической лаборатории областной клинической инфекционной больницы г. Харькова (ОКИБ), медицинской лаборатории «СИНЕВО».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistika 6.0 for Windows (Stat Soft Inc, США) на персональном компьютере с процессором Pentium II Celeron 850 PPGA. Данные результатов, полученных при обследовании этой категории больных, представлены в статье в виде абсолютных значений.

Уровни продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и регуляторный (ИЛ-2) были изучены у 40 больных с ИМ и 40 с ХВЭБ инфекцией.

Результаты и обсуждения

Анализируя динамику цитокинового профиля у больных с ИМ нами были выявлены разнонаправленные изменения синтеза исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что являлось основанием для установления четырех типов иммунного реагирования: I – нормореактивный тип (достоверное повышение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), II – диссоциативный (высокие показатели провоспалительных цитокинов на фоне низких значений регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных цитокинов), III – гипореактивный (низкие концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов) и IV – гиперреактивный (высокие концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов).

Данные о выявленных типах иммунного реагирования представлены ниже.

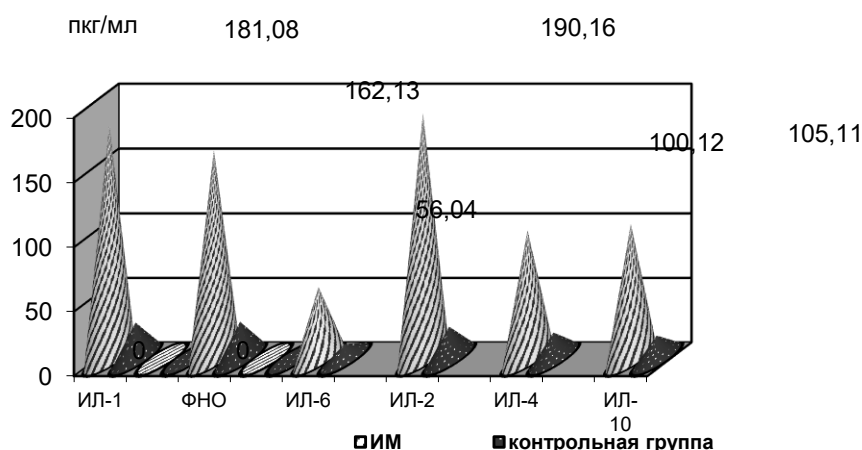


Рис. 1. Нормореактивный тип иммунного реагирования у пациентов с ИМ.

Анализ данных продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6), регуляторного (ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у больных ИМ при нормореактивном типе иммунного ответа (рис. 1) позволил выявить достоверные увеличение всех исследуемых показателей в среднем в 5,2-7,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными уровнями. Данный тип иммунного реагирования был выявлен у 17 пациентов (42,5%) с ИМ.

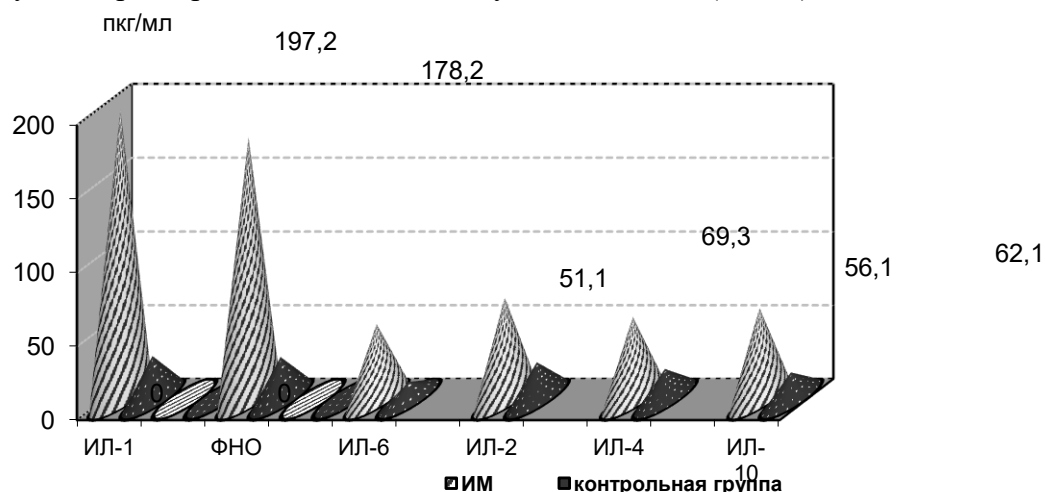


Рис. 2. Диссоциативный тип иммунного реагирования у пациентов с ИМ.

У больных ИМ с диссоциативным типом иммунного реагирования на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-6) были выявлены низкие концентрации регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 (рис. 2), однако эти показатели отличались достоверностью по сравнению с аналогичными данными контрольной группы ($p<0,05$)

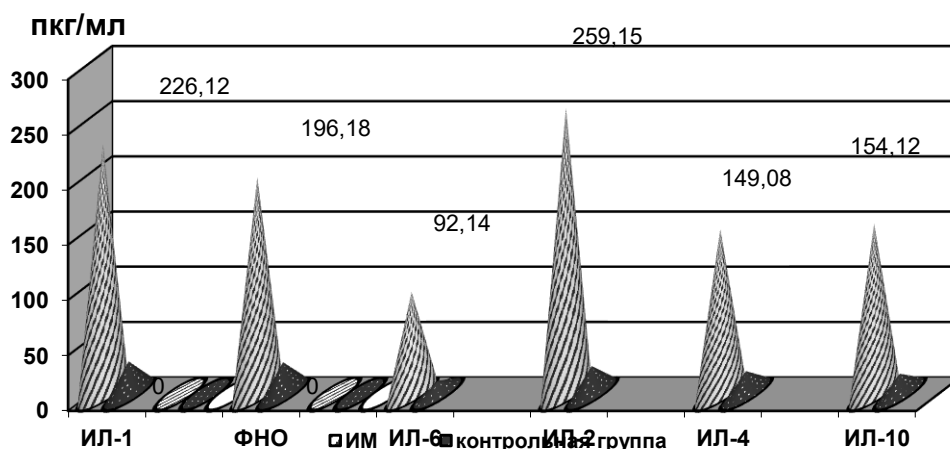


Рис. 3. Гиперреактивный тип иммунного реагирования у пациентов с ИМ.

Диссоциативный тип иммунного реагирования был выявлен у 14 пациентов (35%) с ИМ.

Динамика продукции основных исследуемых цитокинов у больных с ИМ при гиперреактивном типе иммунного реагирования представлена на рис. 3. Представленные результаты исследования при гиперреактивном типе иммунного реагирования у больных с ИМ характеризовались достоверно высокими уровнями изучаемых показателей по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с нормореактивным типом (в среднем в 1,5-2 раза) и данными контрольной группы (в среднем в 8-10 раз) ($p<0,05$). Этот тип был выявлен у 22,5% (9 пациентов) с ИМ.

Уровни концентраций исследуемых показателей у больных с хроническими формами ВЭБ-инфекции представлены на рисунках 4 и 5.

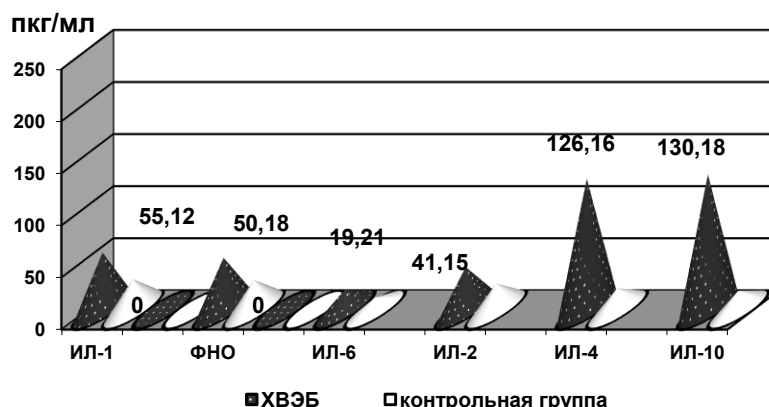


Рис. 4. Диссоциативный тип иммунного реагирования у пациентов с ХВЭБ-инфекцией.

Так, у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования наблюдалась низкая продукция провоспалительных цитокинов и регуляторного ИЛ-2, тогда как уровни

противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно повышались в соответствии с активностью процесса. Уровень ИЛ-4 превышал в 5,7 раза показатели контрольной группы, а ИЛ-10 в 6 раз превышал средние значения группы контроля ($p < 0,05$).

Среди пациентов с ХВЭБ с выявленным гипореактивным типом иммунного реагирования синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов характеризовался низкими концентрациями (уровни ИЛ-1 β колебались от 25,32 до 72,19 пг/мл; ФНО- α – от 32,5 до 67,2 пг/мл; ИЛ-6 – от 16,1 до 27,3 пг/мл; ИЛ-2 – от 35,12 до 81,1 пг/мл; ИЛ-4 – от 25,3 до 96,45 пг/мл; ИЛ-10 – от 36,34 до 99,1 пг/мл), показатели находились практически в пределах значений контрольной группы и не отличались статистической достоверностью ($p > 0,05$).

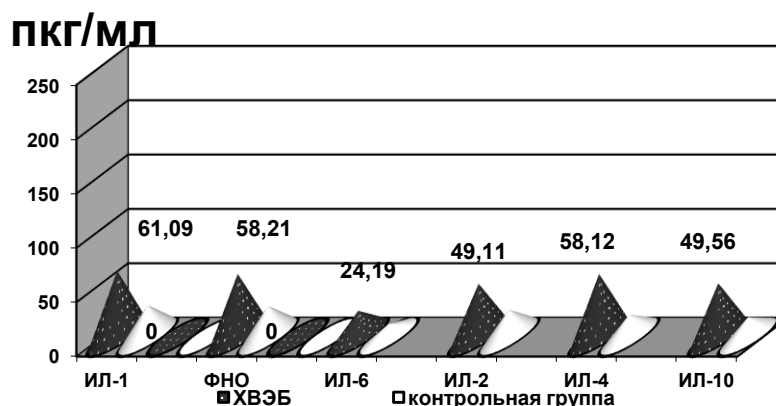


Рис.5. Гипореактивный тип иммунного реагирования у пациентов с ХВЭБ-инфекцией.

Исследованиями последних лет установлено, что цитокиновый спектр при ВЭБ-инфекции зависит от сбалансированности звеньев иммунного ответа организма, а нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса, а Th-1 – со спонтанным выздоровлением и элиминацией возбудителя.

Несмотря на значительные достижения в этой области, многие вопросы характера цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток и их иммунопатогенетических особенностей при ХВЭБ-инфекции на сегодняшний день остаются невыясненными, а литературные данные не содержат однозначности и достаточной обоснованности.

Выводы

Полученные результаты исследований подтверждают существование цитокинового дисбаланса при различных формах ВЭБ-инфекции. Установленные типы иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции ВЭБ. Это проявляется склонностью к подавлению клеточно-опосредованных и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа и отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни и приводит к затяжному волнообразному течению заболевания.

Именно функциональный дисбаланс звеньев иммунитета в сторону преимущества продукции Th2 типа, биологические эффекты которых направлены на ограничение

интенсивности и распространенности воспалительного процесса в различных органах, способствуют продлению вирусной персистенции.

Интересными и перспективными являются исследования, направленные на медикаментозную коррекцию выявленных нарушений при установленных типах иммунного реагирования у больных с ХВЭБ и изучение влияния последних на исходы заболевания, развитие осложнений и активность процесса, что станет предметом для нашего дальнейшего изучения.

Литература

1. Возіанова Ж. І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж. І. Возіанова, А. І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37-41.
2. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. / Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. – СПб., 2006. – 303 с.
3. Прохорова Н.А. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6 - №2. – С. 17-20.
4. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при герпес-вирусной инфекции / [И. О. Наследникова, В. В. Новицкий, О. И. Уразова и др.]. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – С. 39–42.
5. Горейко Т. В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. В. Дружина. // Цитокины и воспаление. – 2011. – С. 44–49.
6. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО «Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Красницкая А. С. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус Эпштейна-Барр инфекцией / А. С. Красницкая, Н. А. Боровская. // Фундаментальные исследования. – 2012. – С. 299–305.
8. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н. П. Домникова, Е. Е. Петрусенко, О. В. Решетников, С. Л. Рыжикова, Н. А. Вараксин // Новости «Вектор-Best». – 2010. – №2 Т.56.– С. 4-7.
9. Cen O. Latent Membrane Protein 2 (LMP2) / O. Cen, R. Longnecker. // Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – № 391. – P. 151–180.
10. Fish K. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma. / K. Fish, J. Chen, R. Longnecker. // Blood. – 2014. – № 123. – P. 530–540.
11. Fukuda M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. / M. Fukuda, Y. Kawaguchi. // J. Virology. – 2014. – № 88. – P. 5189–5194.
12. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail / [B. D. Griffin, A. M. Gram, A. Mulder та ін.]. // J. Immunology. – 2013. – №190. – С. 1672–1684. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. / D. A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy, M. Shapiro. // Curr. Opin. Virol.. – 2013. – №3. – С. 227–232.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ЦИТОКІНІВ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

М. М. Попов, Т. І. Лядова, О. Г. Сорокіна.

У роботі представлені результати дослідження рівнів основних регуляторних цитокінів у пацієнтів з різними формами Епштейна-Барр вірусної інфекції.

Аналіз динаміки цитокінового профілю у хворих з Епштейна-Барр вірусної інфекції дозволив виявити різноспрямовані зміни синтезу досліджуваних прозапальних і протизапальних цитокінів, що було підставою для встановлення чотирьох типів імунного реагування. Отримані дані підтверджують існування цитокінового дисбалансу при Епштейна-Барр вірусної інфекції. Встановлені типи імунного реагування свідчать про неадекватну клітинно-гуморальної реактивності організму в умовах тривалої персистенції Епштейна-Барр вірусної інфекції, що проявляється схильністю до придушення клітинно-опосередкованих та посиленням гуморальних механізмів імунної відповіді і відображається в клініко-біохімічних проявах хвороби, а також призводить до затяжного хвилеподібний перебіг.

Ключові слова: імунітет, цитокіни, типи імунного реагування, ВЕБ-інфекція.

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN DIFFERENT FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

M. M. Popov, T. I. Liadova, O. G. Sorokina.

In article presented results of the study of basic levels of regulatory cytokines in patients with various forms of Epstein-Barr virus infection. Analysis of the dynamics of cytokine profile in patients with Epstein-Barr virus infection revealed the opposite changes studied synthesis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which was the basis for the establishment of the four types of immune response. The findings confirm the existence of cytokine imbalance with Epstein-Barr virus infection. The established types of immune responses indicate inadequate cell humoral reactivity in a long persistence of Epstein-Barr virus infection, which manifests a tendency to suppression of cell-mediated and humoral immune response enhancement mechanisms and displayed in the clinical and biochemical manifestations of the disease, and also leads to prolonged undulating course.

Key words: immunity, cytokines, types of immune response, EBV infection

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК-616.132.2-089.819.5-036

АСПЕКТЫ ПОЗДНЕГО ЗАКРЫТИЯ СТЕНТА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

О. И. Ромаданова¹, Н. Ю. Гужва¹, И. Г. Крайз².

*1-Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии,
нефрологии и общей практики – семейной медицины,*

2-Харьковская клиническая больница железнодорожного транспорта №1

Представлен клинический случай пациента с поздним закрытием стента(тромбозом) как осложнения коронарного стентирования, возникшее у пациента с сахарным диабетом, хроническая болезнь почек(ХБП) II ст. Это расширяет представление об особенностях подготовки к коронарному стентированию, а также ведения пациентов с повышенным риском осложнений после стентирования.

Ключевые слова: коронарное стентирование, коронарография, тромбоз, сахарный диабет, клиника, инфаркт миокарда.

Введение

В настоящее время наиболее современным и эффективным методом восстановления кровотока в коронарных артериях при инфаркте миокарда является коронарное стентирование. Однако, и оно может вызвать ряд осложнений – закрытие стента (тромбоз), рестеноз, диссекцию артерии, повторный инфаркт и другие [2]. Наиболее склонны к возникновению осложнений после стентирования коронарных артерий пациенты, имеющие различные серьезные хронические заболевания – сахарный диабет (СД), патологии почек, нарушения свёртывающей системы. К факторам, повышающим риск, можно отнести и пожилой возраст, неудовлетворительное общее состояние организма пациента на момент операции [4].

Тромбоз стента в 20%-40% случаев приводит к смертельному исходу, в 50-70% случаев приводит к развитию обширного инфаркта миокарда [7]. В настоящее время известно, что к тромбозу стентов могут приводить множество факторов [8] среди которых выделяют: 1. Факторы, связанные с пациентом: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сахарный диабет, почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, нерегулярный прием двойной антиагрегантной терапии, резистентность к клопидогрелю и др. 2. Факторы, связанные с поражением: длина поражения (стентированного сегмента, диаметр артерии) стента, сложные поражения (бифуркационные поражения, хронические тотальные окклюзии) и др. 3. Процедурные факторы: недораскрытие стента, неполная аппозиция (прилегание) стента, пенетрация стента в некротическое ядро подлежащей бляшки и др. 4. Факторы, связанные с устройством: гиперчувствительность к лекарственному покрытию или компонентам полимера, неполная эндотелизация, дизайн стента (толщина стента, вид металла, сплава).

Тромбоз стента происходит быстрее при отмене препаратов (аспирина и клопидогреля), чем только при отмене клопидогреля. В регистре RESTART среднее время развития тромбоза после прекращения приема обоих препаратов составлял 13 дней [9]. В нашем клиническом случае больной не смог принимать аспирин по причине наличия изжоги и болей в эпигастральной области, что так же могло послужить причиной образования тромба после стентирования через 10 дней.

Наличие сахарного диабета является одним из главных предикторов неблагоприятных клинических событий после коронарного стентирования [1]. Использование стентов с лекарственным покрытием существенно улучшило клинические результаты стентирования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом [5]. Даже в эру стентов с лекарственным покрытием результаты после стентирования больных ИБС с сахарным диабетом имеет худшие результаты по сравнению с пациентами, не имеющих сахарного диабета [3].

Пациенты, у которых сахарный диабет имеют больший риск развития самого серьезного осложнения коронарного стентирования – тромбоза стента. Тромбоз остается главной проблемой после имплантации стентов с лекарственным покрытием, особенно у пациентов с сахарным диабетом [6]. Он приводит к развитию острого инфаркта миокарда, а в ряде случаев и к летальному исходу. Повышенный риск тромбоза стента у диабетиков может быть связан с протромботическим статусом, характерным для этой группы популяции. Известно, что сахарный диабет ассоциируется с меньшим кардиопротективным эффектом аспирина и клопидогреля [6].

Цель исследования - изучить осложнение, возникшее после проведенного коронарного стентирования для профилактики возникновения подобных осложнений и правильной оценки возможного риска осложнений.

Материалы и методы

Результаты оценивались на основании данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных и инструментальных методах обследований больного, данных проведенных хирургических манипуляций (коронарографии с последующей установкой стента).

Результаты и обсуждения

Больной М, 72 года, поступил 14.02.17г. в отделение интенсивной терапии (ОИТ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) харьковской клинической больницы (ХКБ) железнодорожного транспорта (ЖДТ) №1 с диагнозом ИБС. В анамнезе у него был острый (12.02.2017 г.) передний распространенный с элевацией сегмента ST инфаркт миокарда (ИМ). А также гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, 2 степени, сердечная недостаточность (СН) СН I по Киллипу. Больной предварительно 2 дня находился на стационарном лечении в центральной районной больнице (ЦРБ), где получал консервативное лечение, которое не приводило к улучшению состояния его здоровья. В анамнезе пациента фигурируют: гипертоническая болезнь около 10 лет, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) 7 лет назад, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), впервые выявленный в стационаре СД 2 типа, средней тяжести, стадии субкомпенсации, ХБП II ст, пиелонефрит, латентное течение. При поступлении пациент предъявлял жалобы на давящие, пекущие боли за грудиной, периодически иррадиирующие в шею, в обе руки. Общее состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести. При этом, кожные покровы обычного цвета, отеков нет, периферические узлы не увеличены, щитовидная железа не определяется, костно-мышечная система без особенностей, перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно- дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой, деятельность сердца аритмичная. Пульс - 98

ударов в минуту, АД-130/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастральной, левой подвздошной области, стул, мочеиспускание – без особенностей, суточный диурез 1 л. Клинико-биохимические показатели пациента при поступлении имели следующие показатели: повышение маркеров миокардиального некроза- креатинфосфокиназа (КФК) СК-НАК 713,3 u/I, креатинфосфокиназа МВ (СК МВ) - 46 u/I). На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении наблюдался узловой ритм, а также признаки эволюции переднего распространённого STEMI (ST-segment elevation acute myocardial infarction) инфаркта миокарда. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца было отмечено склеротическое поражение аорты, акинезия передне-перегородочно-верхушечно-бокового сегмента левого желудочка. Аневризма левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 47%. Проведена коронарография на которой выявлен правый тип коронарного кровоснабжения, левая коронарная артерия - ствол без особенностей, передняя нисходящая артерия – стеноз 70% с нестабильной бляшкой в проксимальном сегменте, критическая субокклюзия с признаками внутрисосудистого тромбообразования с переходом на диагональную артерию, атеросклероз дистального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) с 80% стенозом. Правая коронарная артерия – концентрический стеноз до 70% в среднем сегменте. Проведено стентирование покрытым стентом (DES) 3,0x38мм. (Рис. 1) Кровоток после стентирования TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) - 3. На ЭКГ после коронарного стентирования наблюдалось восстановление синусового ритма, эволюция переднего распространённого ИМ, а также аневризма передне-перегородочной области ЛЖ. После стентирования у пациента отмечалась нормализация клинико-биохимических показателей крови. На фоне коронарного стентирования больной получал стандартную антиагрегатную терапию - клексан, плавикс, однако не получал аспирин, в связи с изжогой, болями в эпигастральной области. Пациент был переведен из ОИТ в общую палату 17.02.17, однако на фоне относительно удовлетворительного общего состояния 24.02.17 у больного появилась одышка, нехватка воздуха, боли за грудиной давящего характера. На ЭКГ была отмечена отрицательная динамика, инверсия зубца Т и элевация ST в V2-V5, а также рецидив переднего распространённого ИМ. Отмечалось повышение маркеров миокардиального некроза (25.02.17- креатинфосфокиназа (КФК) СК-НАК 2063u/I, креатинфосфокиназа МВ (СК МВ) - 386 u/I).

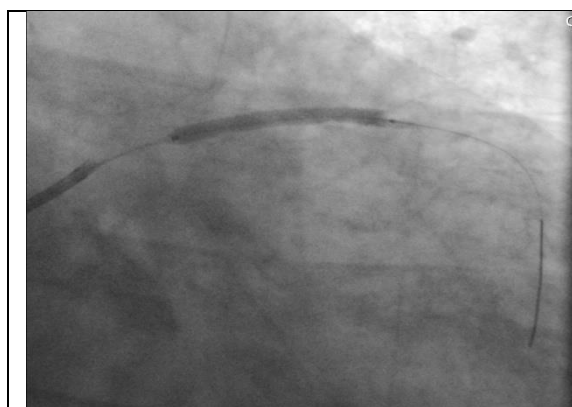


Рис. 1 Стент после стентирования ПНА ЛКА.

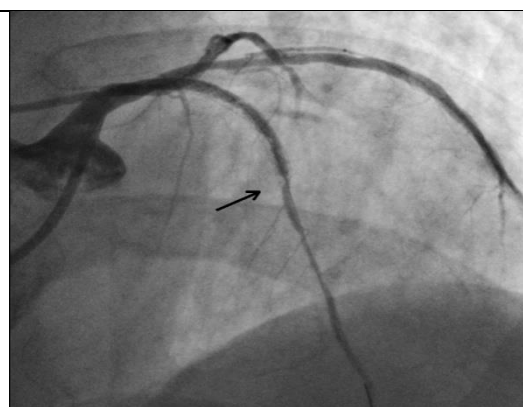


Рис. 2. Диссекция по дистальному краю стента.

На коронарографии от 25.02.17 показана левая коронарная артерия (ЛКА)- ствол без особенностей, окклюзия (тромб) стента в ПНА ЛКА, кровоток TIMI-0, постокклюзионный сегмент не контрастируется, а также атеросклероз дистального сегмента ПНА ЛКА 80%, артерия интермедия и огибающая артерия (ОА) ЛКА с признаками атеросклеротического поражения без

гемодинамической значимости. В связи с этим, была выполнена тромбоаспирация аспирационным катетером Export, баллонная ангиопластика баллоном 3,0x15 мм, получена диссекция по дистальному краю стента (Рис. 2), стентирование stent-by-stent стентом Commander (BMS) 2,75x18мм. Кровоток по ПНА TIMI-3. К качеству терапии был предложен плавикс, АЦЦ. На ЭКГ(3.03.17) показана полная блокада правой ножки п.Гиса, аневризма передне-перегородочной области. Общее состояние больного 3.03.17 улучшилось, больной был переведен в общую палату, где получал плановую терапию (брилинта, эплетор, лоспирин, кордарон, этсет, золопент). После выписки этому пациенту нужна последующая реабилитация.

Вывод

Выбор стента может быть различным с покрытием или без него, однако всегда имеется риск осложнений, таких как тромбоз (закрытие стента), который может привести к повторному ИМ, поэтому больные должны оставаться под наблюдением врача в течении недели в отделении реанимации, после коронарного стентирования, особенно это касается пожилых пациентов, у которых имеется сопутствующая патология – СД, ХБП, ГБ, как на данном клиническом примере. Следует также проводить тщательное обследование больного, тщательный сбор анамнеза перед проведением коронарного стентирования с целью своевременного выявления сопутствующей патологии и оценки возникновения возможного риска осложнений. Необходим также подбор оптимальной антитромбоцитарной терапии.

Для предотвращения осложнений рестенозирования сосуда и тромбообразование в дальнейшем пациентам прошедшим стентирование требуется стать на учет у кардиолога для своевременной борьбы с рецидивами. Надеемся, что затронутая проблема поможет практическим врачам тщательно собирать анамнез, выявлять, оценивать риск осложнений у пациентов, с целью предупреждения и профилактики возникновения риска осложнений у пациентов групп риска.

Литература

1. Благосклонная Я.В. Общность патогенетических механизмов ишемической болезни сердца и инсулиннезависимого сахарного диабета, профилактика, лечение / Я.В. Благосклонная, В.А. Алмазов, Е.И. Красильникова // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 5. – С. 35.
2. Бокерия Л.А. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян, А. Коломбо [и др.]. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 417 с.
3. Корчина Т.Я. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Вопросы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / Т.Я. Корчина. – Томск: STT, 2002. – 352 с.
4. Матчин Ю.Г. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Ю.Г. Матчин, А.П. Савченко, А.А. Лякишев, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2007. – № 2. – С. 15–21.
5. Петрова К.Н. Влияние сахарного диабета 2 типа на результаты эндоваскулярного лечения ИБС с помощью стентов с лекарственным покрытием (данные годичного наблюдения) / К.Н. Петрова, С.Г. Козлов, А.А. Лякишев, А.П. Савченко // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 22–26.
6. Aronson D. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients / D. Aronson, Z. Bloomgarden, E.J. Rayfield // J Am Coll Cardiol. – 1996. – No. 27. – P. 528–535.
7. Daemen J. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study / J. Daemen, P. Wenaweser, K. Tsuchida [et al.] // Lancet. – 2007. – No. 369. – P. 667–678.

8. Lüscher T.F. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications / T.F. Lüscher, J. Steffel, F.R. Eberli [et al.] // Circulation. – 2007. – No. 115. – P. 1051–1058.
9. Kimura T. For the RESTART investigators. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART) / T. Kimura, T. Morimoto, K. Kozuma [et al.] // Circulation. – 2010. – No. 122. – P. 52–61.

АСПЕКТИ ПІЗНЬОГО ЗАКРИТТЯ СТЕНТУ ЯК УСКЛАДНЕННЯ КОРОНАРНОГО СТЕНТУВАННЯ НА КЛІНІЧНОМУ ПРИКЛАДІ

О. І. Ромаданова, Н. Ю. Гужва, І. Г. Крайз.

Представлено клінічний випадок пацієнта з пізнім закриттям стенту (тромбозу), як ускладнення коронарного стентування, що виникло у пацієнта з цукровим діабетом, ХЗН II ст. Це розширює уявлення про особливості підготовки до коронарного стентування, а також ведення пацієнтів з пеним ризиком ускладнень після стентування.

Ключові слова: коронарне стентування, коронарографія, тромбоз, цукровий діабет, клініка, інфаркт міокарда.

ASPECTS OF LATE CLOSING OF THE STENT AS COMPLICATION OF CORONARY STENTIGATION IN A CLINICAL EXAMPLE

O. I. Romadanova, N. Y. Guzhva, I. G. Crayz,

A clinical case of a patient with late closure of a stent (thrombosis) as a complication of coronary stenting, which appeared in a patient with diabetes mellitus, CKD II, has been presented. It is expanded the idea of the features of preparation for coronary stenting, as well as management of patients with an increased risk of complications after stenting.

Key words: coronary stenting, coronary angiography, thrombosis, diabetes mellitus, clinic, myocardial infarction.

Наукове видання

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

Випуск I

Українською, англійською і російською мовами

Відповідальний за випуск: Матвеєнко М.С.

Комп'ютерне верстання: Тининика Л.М., Козлов О.П.
Технічний редактор: Тининика Л.М.

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6.
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна