

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
ДЗ «Дніпропетровська
медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

medpers@dma.dp.ua
www.dsma.dp.ua

Засновник
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Реєстраційне свідоцтво
серія KB №1721 від 24.10.1995р.
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
(протокол № 5 від 24.11.2011р.)

Постановою президії
БАК України 1-05/1 від 10.02.2010р.
журнал "Медичні перспективи" включено до
переліку видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт

Підписано до друку 8.12.2011р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 9,3
Зам. № 227 Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, О.В. Люлько (заступник
головного редактора), **Т.О. Перцева,**
О.Г. Родинський (куратор розділу «Теоретична
медицина»), **Л.В. Усенко** (куратор розділу
"Клінічна медицина")

Склад редакційної ради

В.В. Абрамов (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),
Г.М. Кременчуцький (Дніпропетровськ),
В.Й. Мамчур (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**
(Москва), **Радд Полік** (Великобританія),
В.О. Потапов (Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк**
(Київ), **Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Феценко** (Київ),
Тоні Хью Меррі (Великобританія),
М.Г. Шандала (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина),
К. Штайнбрюк (Німеччина),
Л.М. Юр'єва (Дніпропетровськ)

Літературні редактори **М.Ю. Сидора,**
І.М. Клименко

Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет
Л.М. Григорчук

Макетування та друкування
виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Лехан В.М., Венгрин Н.А., Максименко О.П. Оцінка випускниками вищих медичних навчальних закладів I-II рівня акредитації відповідності їх освітньої підготовки сучасним професійним вимогам

Потапов В.А., Степанова Д.Ю. Сучасні аспекти діагностики та лікування лейоміоми матки

Топка Е.Г., Байбаков В.М., Русін А.В. Значення морфофункціональних особливостей дренажних систем яєчка та сім'яних пухирців у розвитку простатозу

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Перцева Т.О., Гашинова К.Ю., Віклієнко Ю.І. ХОЗЛ: рівень ААТ у сироватці крові та частота загострень захворювання

Микитенко Д.О., Підгорна О.В., Тимченко О.І. Застосування сучасних методів доїмплантаційного генетичного дослідження

Волошина І.М. Плазмовий вміст тканинних біомаркерів при гіпертонічній хворобі

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І. Обґрунтування додаткових показань до призначення бронходилататорів пролонгованої дії хворим на хронічне обструктивне захворювання легень

Фесенко О.В. Вегетативна регуляція серцево-судинної системи та порушення серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Ханюков О.О. Стан системи цитокінів та рівень С-реактивного білка плазми крові у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом

Дитятковська Є.М. Вплив АСІТ пилоквими алергенами на стан Т-клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз

Русин В.І., Корсак В.В., Левчак Ю.А., Тернушак О.М. Ультрасонографія та радіоізотопна діагностика функціонального стану венозного русла системи нижньої порожнистої вени до та після хірургічного лікування

Грома В.Г. Клініко-анатомічні паралелі у хворих з гострими порушеннями брижового кровотоку

Сірко А.Г. Пластика дефектів черепа після декомпресивних краніектомій з приводу тяжкої черепно-мозкової травми

Русин В.І., Корсак В.В., Болдіжар П.О., Маді Ю.Ю. Особливості хірургічної техніки при гострому варикотромбофлебіті малої підшкірної вени

Яриніч К.В., Столярова О.Ю. Безпосередні результати комбінованого лікування асцитної форми раку яєчників III-IV стадії

Лоскутова Т.О., Воронін К.В. Генний поліморфізм залежно від ступеня тяжкості преєклампсії

THEORETICAL MEDICINE

4 Lekhan V.M., Venhryn N.A., Maksymenko O.P. Assessment made by graduates from higher medical institutions of I-II level of accreditation of correspondence of their education background to update professional needs

10 Potapov V.A., Stepanova D.Yu. Update aspects of diagnostics and treatment of uterine leiomyoma

15 Topka E.H., Baibakov V.M., Rusin A.V. Significance of morphofunctional peculiarities of drainage system of testis and seminal vesicles in the development of prostatovesiculitis

CLINICAL MEDICINE

21 Pertseva T.O., Hashynova K.Yu., Vikliyenko Yu.I. COPD: level of AAT in the blood serum and incidence of disease exacerbation

25 Mykytenko D.O., Pidhorna O.V., Tymchenko O.I. Usage of update methods of pre-implantation genetic research

35 Voloshyna I.M. Plasma content of tissue biomarkers in hypertension disease

40 Pertseva T.O., Konopkina L.I. Justification of additional indications to administration of prolonged-action bronchodilators to COPD patients

49 Fesenko O.V. Vegetative regulation of cardiovascular system and cardiac rhythm disturbances in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease

54 Khanyukov O.O. State of cytokines system and C-reactive protein of blood plasma in patients with multifocal atherosclerosis

58 Dytiatkovska Ye.M. Impact of ACIT with pollen allergens on then state of T-cellular link of immunity in patients with pollinosis

64 Rusyn V.I., Korsak V.V., Levchak Yu.A., Ternushchak O.M. Ultrasonography and radioisotope diagnostics of functional state of venous bed of inferior vena cava before and after surgery

70 Hroma V.H. Clinical-anatomical parallels in patients with acute disorders of mesenterial bloodflow

74 Sirko A.H. Plasty of cranial defects after decompressive craniectomies caused by severe craniocerebral trauma

79 Rusyn V.I., Korsak V.V., Boldizhar P.O., Madi Yu.Yu. Peculiarities of surgical technique in acute varicohrombophlebitis of a small subcutaneous vein

83 Yarynich K.V., Stolyarova O.Yu. Immediate results of combined treatment of ascitic ovarian cancer III-IV stages

88 Loskutova T.O., Voronin K.V. Gene polymorphism in dependence with preclampsia severity

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI № 4

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

Медведєв М.В. Перспективи терапії агоністами
гонадоліберину перед емболізацією маткових артерій

92 Madvedyev M.V. Perspectives of therapy of
gonadoliberyn agonists before embolization of uterine
arteries

Воронин К.В., Чуйко В.И., Бен Саада Нахла
Бактериальный вагиноз беременных: проблемы и решения

97 Voronyn K.V., Chuiko V.I., Ben Saada Nahla Bacterial
vaginosis of pregnant: problems and desicions

Данилова М.В. Клініко-психопатологічні особливості
рекурентного депресивного розладу при розсіяному
склерозі

106 Danylova M.V. Clinical-psychopathologic peculiarities of
recurrent depressive disorder in multiple sclerosis

**Кондратьєв В.О., Вакуленко Л.І., Порохня Н.Г.,
Ткаченко Н.П., Андрейченко І.І.** Серцева діяльність у
здорових дітей за даними ехокардіографії

**112 Kondratiev V.O., Vakulenko L.I., Porohnya N.H.,
Tkachenko N.P., Andreychenko I.I.** Cardiac activity in
healthy children by electrocardiography data

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Тітов Г.І. Диспансеризація як основа системних
лікувально-профілактичних заходів у структурі
медичного забезпечення служби безпеки України

119 Titov H.I. Dispensarization as the basis of systemic
treatment-preventive measures in the structure of medical
care of Security Service of Ukraine

Косенко К.М., Глазунов О.А. Вплив вібрації та
гірничорудного пилу на біохімічні показники тканин ясен
щурів та методи їх корекції

124 Kosenko K.M., Hlazunov O.A. Impact of vibration and
iron ore dust on biochemical indices of rat's jaws and
methods of their correction

Крамарьова Ю.С. Перспективи використання
тетранатрієвої солі етилендіамінтетраацетату як
екстрагенту важких металів з осадів міських стічних вод

127 Kramaryova Yu.S. Perspective of usage of tetranatriul salt
of ethylendiamintetraacetate as an extragent of heavy
metals from sludge of city sewage

PREVENTIVE MEDICINE

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Білецька Е.М., Онул Н.М., Кукіна Г.О. Сучасний стан
захворюваності сечостатевої системи жіночого населення
промислового регіону

130 Biletska E.M., Onul N.M., Kukina H.O. Modern state of
reproductive diseases incidence in female population of
industrial region

Агарков В.И., Грищенко С.В., Евтушенко Е.И.
Закономерности частоты возникновения и
распространения болезней, связанных с расстройством
психики и поведения населения при макроэкономических
кризисах в условиях крупного промышленного региона

137 Aharkov V.I., Hryshchenko S.V., Yevtushenko Ye.I.
Regularities of incidence of appearance and prevalence of
diseases linked with psyche and behavior disorders in
population caused by macroeconomic crisis under
conditions of a large industrial region

SOCIAL MEDICINE

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Варшавский Я.С., Куликович А.Ю. Эриксо́нианская и
нейролингвистическая психотерапия психоза
шизофренического спектра (клинический случай)

141 Varshavskiy Ya.S., Kulykovych A.Yu. Ericson's and
neurolinguistic psychotherapy of psychosis of
schizophrenic spectrum (clinical case)

A CASE FROM PRACTICE

НАШІ ЮВІЛЯРИ

Професор М.М. Паранько
(до 80-річчя від дня народження)

145 Professor M.M. Paranko (his 80-years jubilee)

OUR HEROES OF THE DAY

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

**До 100-річчя з дня народження професора
М.Я. Шелюга**

146 To 100-year birthday of Professor M.Ya. Shelyuh

**Пам'яті літературного редактора наукового журналу
«Медичні перспективи» кандидата філологічних наук
Т.А. Крищенко**

**148 To the memory of literary editor of journal «Medical
Perspectives», candidate of science in linguistics
T.A. Kryshchenko**

IN COMMEMORATION OF A SCIENTIST

Правила для авторів

149 Rules for the authors

УДК 614.258-057.87:378.147

**В.М. Лехан,
Н.А. Венгрин,
О.П. Максименко**

ОЦІНКА ВИПУСКНИКАМИ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ І-ІІ РІВНЯ АКРЕДИТАЦІЇ ВІДПОВІДНОСТІ ЇХ ОСВІТНЬОЇ ПІДГОТОВКИ СУЧАСНИМ ПРОФЕСІЙНИМ ВИМОГАМ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. - д. мед. н., проф. В.М. Лехан)*

Ключові слова: задоволеність, якість підготовки, навчальний процес, акушерська справа, лікарська справа, молодші спеціалісти з вищою медичною освітою, система охорони здоров'я

Key words: satisfaction, quality of training, the learning process, midwifery, medical business, junior specialists with higher medical education, the health system

Резюме. Изучена оценка выпускниками ВМУЗ I-II уровня аккредитации по специальности «Лечебное дело» и «Акушерское дело» соответствия их образовательной подготовки современным профессиональным требованиям. Определены составляющие удовлетворенности качеством подготовки и компоненты неудовлетворенности теоретической, практической подготовки, организацией и проведением учебного процесса и производственной практики. Общий уровень удовлетворенности выпускников ВМУЗ I-II уровня аккредитации ниже среднего. Интегральный показатель удовлетворенности выпускников качеством подготовки, рассчитанный исходя из среднего балла удовлетворенности такими составляющими как: уровень теоретической, практической подготовки, соблюдение выпускниками принципов медицинской деонтологии, умения выпускников общаться с пациентами и их родственниками, уровень умений выпускников работе на компьютере составил 3,87 балла по 5-балльной шкале.

Summary. Evaluation done by the graduates of HMEI of I-II level of accreditation of conformity of their educational background with modern professional standards on the specialties "Medicine and "Midwifery" is studied in the article. Components of satisfaction with the quality preparation and components of dissatisfaction with the theoretical and practical training, organization and conducting of the educational process and practice were defined. The overall level of satisfaction of graduates of HMEI of I-II level of accreditation is below average. An integrated indicator of graduates' satisfaction with the quality preparation was calculated basing on the average score of satisfaction with such components as: level of theoretical and practical training, compliance with medical ethics, the ability of graduates to communicate with patients and their relatives, the level of graduates' skills of working with computer was 3,87 points by the 5-point scale.

Орієнтація на основного внутрішнього споживача освітніх послуг у ВНЗ (студента) та встановлення постійного зворотного зв'язку з цим споживачем є важливим для виявлення сильних і слабких сторін в організації освітнього процесу, і, зрештою, поліпшення його якості [2,5]. Одним із джерел інформації про якість навчального процесу, про існуючі потреби та очікування споживачів є думка студентів, вивчення якої можна провести за допомогою анкетування [1,3,4].

Метою даного етапу дослідження було вивчення оцінки випускниками вищих медичних освітніх установ I-II рівня акредитації відповідності їх освітньої підготовки сучасним професійним вимогам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За спеціально розробленою анонімною анкету нами було опитано 276 студентів останніх

курсів ВМУЗ I-II рівня акредитації м. Дубно Рівненської області та м. Дніпропетровська. Анкета містила питання задоволеності випускників різними складовими професійної підготовки. Оцінка задоволеності випускників якістю підготовки проводилась за 5-бальною шкалою. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах програм STATISTICA (версія 6.1), серійний номер - AGAR909E415822FA. Вірогідність відмінностей оцінювалась за допомогою критеріїв Стюдента (t). Для характеристики причинно-наслідкових зв'язків обчислено та оцінено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r), парціальні та множинні коефіцієнти кореляції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед опитаних переважали випускники з напрямку «Лікарська справа» - $72,5 \pm 2,7\%$, з напрямку «Акушерська справа» опитаних було $27,7 \pm 2,7\%$. Респондентів у віці до 19-ти років було $58,0 \pm 3,0\%$, від 20 до 25 років - $40,9 \pm 3,0\%$, старше 25 років - $1,1 \pm 0,6\%$. За статевою ознакою опитані розподілилися таким чином: жінок - $78,8 \pm 2,5\%$, чоловіків - $21,2 \pm 2,5\%$.

За результатами дослідження встановлено, що самостійно працювати після закінчення навчального закладу повністю готовий лише кожний десятий випускник ($10,9 \pm 1,9\%$). Більшість випускників ($80,1 \pm 2,4\%$) вважає, що вони готові працювати самостійно після нетривалого періоду роботи під наглядом спеціаліста.

За даними опитування рівнем теоретичної підготовки задоволена лише третина ($31,5 \pm 2,8\%$) випускників (рис.1), з них $25,7 \pm 2,6\%$ цілком задоволені. Більшу частину випускників ($65,3 \pm 3,9\%$) рівень теоретичної підготовки не задовольняє. Середній бал склав $3,55 \pm 0,06$.

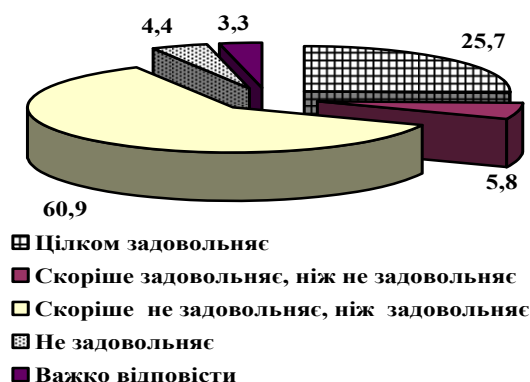


Рис. 1. Розподіл випускників за рівнем задоволеності теоретичною підготовкою, в %

Задоволеність теоретичною підготовкою випускників залежно від спеціальності демон-

струє суттєві відмінності. Загальний рівень задоволеності цією складовою навчального процесу фельдшерів на $35,5\%$ вищий, ніж у акушерів ($34,7 \pm 2,9\%$ та $22,3 \pm 2,5\%$; $p < 0,001$). Відповідно частота незадоволених випускників фельдшерів на $18,8\%$ нижча порівняно з акушерками ($63,8 \pm 2,9\%$ та $77,7 \pm 2,5\%$; $p < 0,001$).

Незадоволеність теоретичною підготовкою формується за рахунок різних компонентів (табл.1): майже кожен п'ятий опитаний ($21,7 \pm 2,5\%$) вказав на недостатній рівень знань з фармакологічної дії найбільш поширених лікарських препаратів. Пов'язують незадоволеність теоретичною підготовкою з недостатнім рівнем знань у сфері спеціальних клінічних дисциплін $20,7 \pm 2,4\%$ респондентів з числа усіх опитаних. На те, що в навчальних закладах не приділяється належної уваги теоретичній підготовці з фундаментальних дисциплін, вказало $14,9 \pm 2,1\%$ всіх респондентів. Відзначили низький рівень знань щодо діючих нормативних документів $10,5 \pm 1,9\%$ всіх опитаних.

Результати множинного кореляційного аналізу свідчать, що сумарний вплив цих компонентів на загальний рівень задоволеності випускників теоретичною підготовкою досить суттєвий та становить $63,0\%$ (коефіцієнт множинної кореляції $R=0,79$; коефіцієнт детермінації $D=63,0\%$; $p < 0,0000$).

Важливою складовою навчання студентів, яка забезпечує закріплення і поглиблення теоретичних знань та отримання практичних навичок і вмінь, є їх практична підготовка [3]. Рівень практичної підготовки задовольняє лише $28,2 \pm 2,4\%$ випускників. Переважна більшість респондентів ($71,4 \pm 2,8\%$) незадоволена цією складовою навчання, серед них майже кожного п'ятого ($18,1 \pm 2,3\%$) якість практичної підготовки не задовольняє повністю (рис.2). Середній бал - $3,3 \pm 0,06$.

Таблиця 1

Причини незадоволеності респондентів рівнем теоретичної підготовки випускників (за даними опитування випускників ВМНЗ), %

Компоненти теоретичної підготовки	Частота незадоволеності ($P \pm m$)	Ранг
Знання фармакологічної дії найбільш поширених лікарських препаратів	$21,7 \pm 2,5$	1
Знання в сфері спеціальних клінічних дисциплін	$20,7 \pm 2,4$	2
Знання в сфері фундаментальних дисциплін	$14,9 \pm 2,1$	3
Знання чинної нормативно - правової бази	$10,5 \pm 1,9$	4
Знання правил зберігання та обліку лікарських засобів	$3,3 \pm 1,1$	5
Інше	$5,1 \pm 1,9$	6

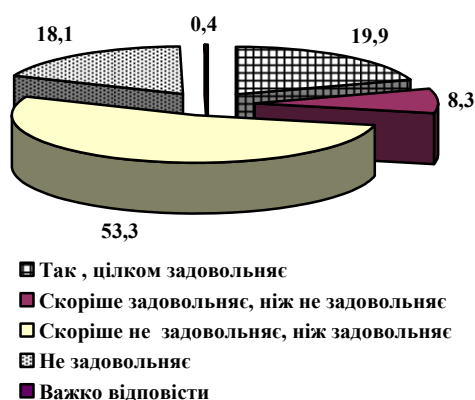


Рис. 2. Задоволеність випускників ВМНЗ I-II рівня акредитації рівнем практичної підготовки (в %)

Задоволеність практичною підготовкою випускників акушерів та фельдшерів відрізняється. Питома вага задоволених практичною підготовкою випускників-фельдшерів на 35,7% вища, ніж у акушерів ($31,1 \pm 3,2\%$ та $20,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,05$), а частка незадоволених на 16,3% менша ($68,8 \pm 3,2\%$ та $80,0 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$). Виявлені розбіжності в оцінці практичної підготовки випускниками з різних напрямків під-

готовки можна пояснити суворістю діючих вимог до діяльності акушерського медичного персоналу, що спонукає студентів, які обрали спеціальність акушера, більш строго оцінювати якість знань та навичок, отримуваних у навчальному закладі.

У процесі дослідження виявлено значущість різних компонентів практичної підготовки в формуванні загального рівня незадоволеності випускників цією складовою навчання. Результати опитування свідчать (табл. 2), що кожний четвертий випускник ($26,1 \pm 2,6\%$) вважає, що вони не вміють приймати професійних рішень у межах своєї компетенції. Не опанували в навчальному закладі практичних навичок з вміння вести відповідну облікову та звітну медичну документацію $14,1 \pm 2,1\%$ опитаних. Як вважає $12,0 \pm 2,0\%$ всіх опитаних, навчальні заклади не приділяють достатньої уваги таким важливим компонентам практичної підготовки, як вміння здійснювати догляд за пацієнтами та виконувати медичні втручання в межах своєї компетенції. Така ж кількість випускників ($12,0 \pm 2,0\%$) вважає, що не вміє планувати свою діяльність.

Таблиця 2

Причини незадоволеності респондентів рівнем практичної підготовки (за даними соціологічного опитування), %

Компоненти практичної підготовки	Респонденти ($P \pm m$)	Ранг
Вміння приймати професійні рішення в межах своєї компетенції	$26,1 \pm 2,6$	1
Вміння вести відповідну облікову та звітну медичну документацію	$14,1 \pm 2,1$	2
Вміння планувати свою діяльність	$12,0 \pm 2,0$	3
Вміння здійснювати догляд за пацієнтами	$12,0 \pm 2,0$	3
Вміння випускників виконувати медичні втручання в межах своєї компетенції	$12,0 \pm 2,0$	3
Вміння співпрацювати з лікарями та іншим медичним персоналом	$11,6 \pm 1,9$	4
Вміння навчати пацієнтів навичкам самоконтролю та самопомоги	$6,5 \pm 1,5$	5
Здійснення контролю за санітарно-гігієнічним та санітарно-епідеміологічним станом у закладі	$5,4 \pm 1,4$	6
Вміння виписувати рецепти в межах своєї компетенції	$5,4 \pm 1,4$	6
Вміння проводити санітарно-освітню роботу з населенням	$3,6 \pm 1,1$	7
Інше	$1,0 \pm 0,7$	8

Не оволоділи в навчальному закладі навичками співпраці з лікарями та іншим медичним персоналом $11,6 \pm 1,9\%$ усіх респондентів. Незначна кількість респондентів вказали на те, що недостатньо володіють вмінням навчати

пацієнтів навичкам самоконтролю та самопомоги, не оволоділи вмінням виписувати рецепти в межах своєї компетенції і здійснювати контроль за санітарно-гігієнічним та санітарно-епідеміологічним станом у закладі, не набули в

навчальному закладі вміння проводити санітарно-освітню роботу з населенням.

Сумарний вплив всіх компонентів на рівень задоволеності випускників практичною підготовкою становить 46,5% (коефіцієнт множинної кореляції $R=0,68$; коефіцієнт детермінації $D=46,5\%$; $p<0,001$).

Дотримання деонтологічних вимог однаковою мірою є обов'язковим для медичних працівників усіх категорій, але особливо важливо це для середніх медичних працівників - загону, найчисленнішого за кількістю та відповідального за реалізацію лікувально-діагностичних і профілактичних призначень лікаря [4,7]. Результати проведеного дослідження свідчать, що $80,4\pm 2,4\%$ випускників рівень підготовки з питань медичної деонтології задовольняє, з них - $51,5 \pm 3,0\%$ цілком задоволені, $28,9\pm 2,7\%$ - скоріше задоволені, ніж не задоволені. Кількість респондентів, яких не задовольняють отриманні знання та вміння з медичної деонтології, становить $9,6\pm 1,7\%$. Середній бал - $4,42\pm 0,05$.

Як вважає $88,7\pm 1,9\%$ випускників, викладачі достатньою мірою навчають студентів принципам та технології взаємодії з пацієнтами, їх родичами, іншими людьми. Між задоволеністю випускників з питань медичної деонтології та навчанням студентів взаємодії з пацієнтами, їх родичами, іншими людьми існує достовірний позитивний зв'язок ($r=0,26$; $p<0,0005$). Середній бал становить $4,67\pm 0,04$.

Інформаційні технології стали невід'ємною складовою охорони здоров'я та застосовуються на всіх рівнях управління і надання медичної допомоги. Кожен випускник повинен опанувати навички роботи на комп'ютері. Як свідчать результати дослідження, $46,5\pm 3,0\%$ випускників вважають, що їх рівень навичок роботи на комп'ютері не дуже високий, на низький рівень вказали $12,2\pm 2,0\%$ студентів. Як високий оцінили рівень навичок роботи на комп'ютері $26,6\pm 2,7\%$, дуже високий $7,8\pm 1,6\%$ респондентів. Середній бал дорівнював $3,32\pm 0,05$. Рівень навичок роботи на комп'ютері акушери й фельдшери оцінили однаково.

Вивчення задоволеності студентів якістю освітнього процесу, його організацією та рівнем викладання, навчально-методичним забезпеченням, результатами навчання є необхідним, оскільки саме студенти, перебуваючи всередині цього процесу, опановуючи ту чи іншу навчальну дисципліну, можуть найкраще оцінити, як пов'язані організація, якість викладання і зміст навчання. Більше того, саме студенти зацікавлені (або повинні бути зацікавлені) в підвищенні

якості процесу освіти для отримання адекватної професійної підготовки [2]. Більшість випускників - $59,6\pm 3,0\%$ оцінили організацію навчальної роботи як хорошу, а $13,1\pm 2,0\%$ респондентів – як дуже хорошу. Майже кожний п'ятий ($21,1\pm 2,5\%$) вважає, що навчальна робота організована задовільно. Від організації навчальної роботи залежить задоволеність випускників рівнем теоретичної та практичної підготовки, на що вказують позитивні коефіцієнти кореляції (відповідно $r=0,24$; $p<0,0005$, $r=0,27$; $p<0,0005$). Незначний, але достовірний зв'язок виявлено між організацією навчальної роботи та повною готовністю після закінчення ВМНЗ працювати самостійно ($r=0,14$; $p<0,005$).

На думку $73,0\pm 2,7\%$ опитаних випускників, у ВМНЗ I-II рівня акредитації створені умови для самостійного набуття знань, $27,4\pm 2,7\%$ респондентів наявність таких умов заперечують. Оцінка умов для самостійного набуття знань не дуже сильно, але достовірно впливає на рівень задоволеності практичною підготовкою ($r=0,22$; $p<0,0005$).

Комп'ютеризація навчального процесу достовірно впливає на задоволеність випускників взагалі організацією умов для набуття та відпрацювання практичних навичок на заняттях ($r=0,3$, $p<0,0000$). Рівень комп'ютеризації навчального процесу влаштовує більшу частину випускників ($68,7\pm 2,9\%$), але третину опитаних ($31,6\pm 3,9\%$) повністю або частково не влаштовує.

У ВМНЗ I-II рівня акредитації повинні бути створені умови для активної участі студентів у прийнятті рішень, які стосуються вдосконалення навчального процесу. На думку лише $13,3\pm 2,0\%$ респондентів, у навчальному закладі є постійна можливість брати участь в опрацюванні та прийнятті рішень щодо організації навчального процесу та самостійної роботи, $44,3\pm 3,0\%$ випускників вважає, що така можливість надається інколи. Більше ніж чверть опитаних ($25,5\pm 2,6\%$) заявили, що вони не мають можливості впливати на прийняття рішень щодо організації навчального процесу; $17,3\pm 2,3\%$ утрималися від висловлення власної думки з цього питання.

Виробнича практика студентів вищих медичних навчальних закладів є обов'язковим компонентом освітньо-професійної програми для здобуття кваліфікаційного рівня і має на меті набуття студентом професійних навичок та вмінь [6]. Організація та проведення виробничої практики суттєво впливає на рівень задоволеності випускників практичною підготовкою. Кожен третій серед опитаних випускників ($33,0\pm 2,9\%$) задоволений організацією та прове-

денням виробничої практики, з них цілком задоволених було $28,6 \pm 2,7\%$; респондентів. Більшу частину опитаних - $66,7 \pm 2,8\%$ організація та проведення виробничої практики повністю або частково не задовольняє.

Як свідчать результати опитування, основною причиною незадоволеності організацією та проведенням виробничої практики є відсутність бажання у медперсоналу ЛПЗ навчати студентів-практикантів, на цю причину вказало $42,0 \pm 3,0\%$ всіх опитаних та $64,1 \pm 3,6\%$ з-поміж незадоволених організацією виробничої практики респондентів. Кожний п'ятий опитаний ($19,9 \pm 2,4\%$) та кожний третій з-поміж незадоволених ($30,4 \pm 3,4\%$) вважає, що у медичного персоналу ЛПЗ, де проводиться практика, недостатньо часу займатися з практикантами, а $4,7 \pm 1,3\%$ всіх опитаних та $7,2 \pm 1,9\%$ незадоволених висловлюють претензії до кваліфікації керівників виробничої практики з-поміж медичного персоналу ЛПЗ. Сумарний вплив всіх компонентів на рівень

задоволеності випускників організацією та проведенням виробничої практики становить близько $77,7\%$ (коефіцієнт множинної кореляції $R=0,88$; коефіцієнт детермінації $D=77,7\%$; $p=0,001$).

За результатами дослідження простежується вплив різних складових організації навчального процесу на задоволеність студентів якістю їх підготовки до практичної діяльності: організації проведення практичних занять ($r=0,23$), наявності умов для самостійного набуття практичних навичок ($r=0,22$), організації проведення виробничої практики ($r=0,39$), забезпеченості навчально-методичною літературою ($r=0,21$), комп'ютеризації навчального процесу ($r=0,3$), характеру взаємодії студентів та викладачів ($r=0,26$).

Інтегральний показник якості підготовки, який розраховувався на підставі середніх балів з основних складових задоволеності підготовкою, становив $3,85$ (табл.3).

Таблиця 3

Інтегральна оцінка випускниками якості підготовки в ВМНЗ I-II рівня

Складова	Задоволеність, середній бал ($M \pm m$)
Рівень практичної підготовки випускників	$3,3 \pm 0,06$
Рівень теоретичної підготовки випускників	$3,55 \pm 0,06$
Дотримання випускниками принципів медичної деонтології	$4,42 \pm 0,05$
Вміння випускників спілкуватися з пацієнтами та їх родичами	$4,67 \pm 0,04$
Рівень навичок роботи випускників на комп'ютері	$3,32 \pm 0,05$
Інтегральний показник	$3,85$

Випускники - споживачі навчальних послуг – висловили свою думку щодо факторів, які впливають на рівень підготовки. Близько половини випускників вважає, що на рівень підготовки впливає усвідомленість вибору професії та якість навчального процесу в медичному закладі, $20,3 \pm 2,4\%$ респондентів вказали на доступність сучасної професійної інформації, майже однакова кількість опитаних рівень підготовки в навчальному закладі пов'язують з якістю навчальних програм ($18,1 \pm 2,3\%$) та рівнем підготовки в школі ($17,0 \pm 2,3\%$).

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження свідчать, що самостійно працювати після закінчення навчального закладу повністю готовий лише кожний десятий

випускник ($10,9 \pm 1,9\%$). Більшість випускників ($80,1 \pm 2,4\%$) готові працювати самостійно після нетривалого періоду роботи під наглядом спеціаліста.

2. Загальний рівень задоволеності випускників ВМНЗ I-II рівнів акредитації з напрямку «Акушерська справа» та «Лікувальна справа» якістю підготовки нижче середнього - $3,85$ бала за 5-бальною шкалою.

3. Більшу частину випускників ($65,3 \pm 3,9\%$) рівень теоретичної підготовки не задовольняє. Середній бал становив $3,55 \pm 0,06$. Загальний рівень задоволеності випускників фельдшерів цією складовою навчального процесу на $35,5\%$ достовірно ($p<0,001$) вищий, ніж у акушерів (відповідно $34,7 \pm 2,9\%$ та $22,3 \pm 2,5\%$).

4. Переважна більшість випускників ($71,4 \pm 2,8\%$) незадоволена рівнем практичної підготовки, середній бал становить $3,3 \pm 0,06$. Задоволеність практичною підготовкою відрізняється залежно від спеціальності, так питома вага акушерів, задоволених практичною підготовкою, на $55,5\%$ нижче, ніж фельдшерів ($20,0 \pm 4,6\%$ та $31,1 \pm 3,2\%$ відповідно; $p < 0,05$).

5. Організація та проведення виробничої практики впливає на рівень задоволеності практичною підготовкою випускників ($r = 0,39$; $p < 0,0005$). Більшу частину опитаних - $66,7 \pm 2,8\%$ організація та проведення виробничої практики повністю або частково не задовольняє, задоволений лише кожен третій серед опитаних випускників ($33,0 \pm 2,9\%$).

6. Переважну більшість випускників задовольняє рівень підготовки з питань медичної деонтології ($80,4 \pm 2,4\%$) та навчання студентів принципам та технології взаємодії з пацієнтами,

їх родичами, іншими людьми ($88,7 \pm 1,9\%$), середній бал становив $4,67 \pm 0,04$ та $4,42 \pm 0,05$.

7. Майже половина випускників ($46,9 \pm 3,0\%$) свій рівень навичок роботи на комп'ютері оцінили як «не дуже високий», як «високий» – $26,6 \pm 2,7\%$ випускників. Середній бал задоволеності комп'ютерною підготовкою студентів у навчальному закладі - $3,32 \pm 0,05$.

8. Більшість випускників - $59,6 \pm 3,0\%$ оцінили організацію навчальної роботи в навчальному закладі як хорошу. Виявлено вплив різних складових організації навчального процесу (організації проведення практичних занять, наявності умов для самостійного набуття практичних навичок, організації проведення виробничої практики, забезпеченості навчально-методичною літературою, комп'ютеризації навчального процесу, характеру взаємодії студентів та викладачів) на задоволеність студентів якістю їх підготовки до практичної діяльності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкетирование как механизм мониторинга удовлетворенности внутренних потребителей образовательного процесса: [опыт применения системы менеджмента качества в Помор. гос. ун-те им. М.В. Ломоносова] / Л.А. Ворожцова, А.С. Крылов, Ю.В. Кудряшов [и др.] // На пути к успеху: [монография] / под общ. ред. Г. С. Поровского; НовГУ им. Ярослава Мудрого. - Великий Новгород, 2006. - С. 69-78.

2. Васильева Е. Удовлетворенность студентов качеством образовательного процесса как критерий социальной эффективности функционирования вуза / Е. Васильева // *Alma mater = Вестник высшей школы*. - 2007. - № 11. - С. 9-14.

3. Капелюк З.А. Потребительский мониторинг удовлетворенности качеством образовательных услуг в вузе / З.А. Капелюк, С.С. Донецкая, Л.М. Струминская // *Стандарты и качество*. - 2006. - № 1. - С. 62-66.

4. Куприянова И.Н. Мониторинг удовлетворенности потребителей качеством обучения / И.Н. Куприянова, О.Г. Смоленская, А.А. Куприянова // Со-

циальная работа и сестринское дело в системе здравоохранения: проблемы профессиональной деятельности и инновации в подготовке кадров: межрегиональная науч.-практ. конф., 17-19 ноября 2009г.: тезисы докл. - Екатеринбург, 2009. - С. 50-56.

5. Леонтьева О.А. Применение принципов всеобщего менеджмента (TQM) в управлении инновационной деятельностью высшего учебного заведения / О.А. Леонтьева // *Современные наукоемкие технологии*. - 2007. - № 11 - С. 48-49.

6. Про затвердження Положення про організацію та проведення практики студентів вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів I-II рівнів акредитації: Наказ МОЗ України від 07.12.2005 р. № 690 [Електронний ресурс] - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051207_690.html

7. Слюсарева И. П. Формирование деонтологической компетентности будущих медицинских работников: вопросы теории и практики : монография / И.П. Слюсарева. - Саратов : Научная книга, 2009. - 112 с.



УДК 618.14:616-006.36-07-08

**В.А. Потапов,
Д.Ю. Степанова**

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)

Ключові слова: лейоміома матки,
діагностика, лікування
Key words: uterine leiomyoma,
diagnostics, treatment

Резюме. В статті освещаются современные методы диагностики и лечения лейомиомы матки. В настоящее время отмечается тенденция к «омоложению» данного заболевания. Наличие лейомиомы матки влияет на качество жизни женщины, приводит к нарушению ее репродуктивной функции, а также к таким проблемам, как бесплодие и невынашивание беременности. Проведен анализ существующих мировых тенденций в лечении лейомиомы матки с учетом их особенностей. Особая роль уделена рассмотрению органосохраняющих методов лечения в современной гинекологической практике. Актуальным на сегодняшний день остается поиск новых малоинвазивных путей лечения данного заболевания, эффективных схем послеоперационной реабилитации и предгравидарной подготовки после реконструктивно-пластических операций на матке с целью улучшения репродуктивного потенциала семейных пар в Украине.

Summary. The article describes the modern methods of diagnostics and treatment of uterine leiomyoma. Currently there is a tendency to "rejuvenation" of this disease. The presence of uterine leiomyoma influences on quality of woman's life, leads to disorder of her reproductive function as well as to such problems as infertility and miscarriage. There was performed the analyses of existing world tendencies in treatment of uterine leiomyoma taking into consideration its peculiarities. The special role was given to regarding of organ-saving methods of treatment in modern gynecological practice. The search for new minimally invasive ways for treatment of this disease, effective schemes of postoperative rehabilitation and pregravidar preparation after reconstructive-plastic operations on uterus with aim to improve reproductive potential of family couples in Ukraine is very actual now.

Лейоміома матки (ЛМ) – доброякісна пухлина, яка має широке розповсюдження в сучасній клінічній акушерсько-гінекологічній практиці [4, 7, 24, 44]. За даними статистики, ця патологія зустрічається у кожної другої – третьої жінки [2, 7, 22, 44].

Раніше серед фахівців існувала думка, що ЛМ більшою мірою є хворобою жінок перменопаузального віку, однак зараз відзначається тенденція до «омолодження» даного захворювання. Нині все частіше діагностують ЛМ у жінок 20-30-річного віку [5, 6]. ЛМ як захворювання має багатобічний негативний ефект на якість життя жінки, на її фізичний, психо-емоційний стан [5, 8]. Але найбільш важливим є те, що ЛМ спричиняє порушення репродуктивної функції жінки фертильного віку, в результаті чого виникають такі проблеми, як вторинне безпліддя та невиношування вагітності [5, 7].

Більшість жінок з ЛМ не підозрюють про наявність у них цього захворювання, що по-

яснюється безсимптомним характером його перебігу.

Серед факторів, які визначають тяжкість перебігу, належить розглядати розмір та локалізацію цієї пухлини [6, 7].

Залежно від місцеположення, від розміру, від кількості лейоматозних вузлів, у жінки можна спостерігати такі симптоми [6, 12, 17]:

- тривалі мено та метроррагії, що, в свою чергу, зумовлюють розвиток залізодефіцитної анемії, явища органної та тканинної гіпоксії. До речі, це найбільш розповсюджена ознака, пов'язана із лейоміомою матки;

- тазовий біль або відчуття дискомфорту у ділянці тазу. Цей симптом пов'язаний із великою масою фіброматозних вузлів або їх великою вагою, що здавлюють прилеглі органи;

- біль у спині, попереку, сідницях, пов'язаний із здавлюванням фіброміомою тих нервових закінчень, що проходять у ділянках тазу та нижніх кінцівок;

- біль під час інтимних стосунків;

- відчуття тиску на сечові органи, що зазвичай супроводжується частим сечовипорожненням, включаючи потребу помочитися вночі. У деяких пацієнток збільшена матка здавлює сечівник, викликаючи при цьому порушення функції нирок, застійні та запальні процеси.

Лейоматозні вузли можуть виникнути у жінок до 20 років, однак більшість з них відчуває симптоми захворювання, вже досягнувши 30-ти або 40-річного віку [2, 7]. Є повідомлення про те, що динаміка росту пухлини часто уповільнюється після встановлення менопаузи, коли кількість естрогенів у крові жінки значно зменшується. Але у жінок, що приймають синтетичні гормони, навіть у менопаузі ріст пухлини може відновитися або прискоритись [7, 24].

В обстеженні пацієнтки із підозрою на лейоміому матки важливе значення має збір анамнезу. При цьому важливими є дані про наявність та кількість абортів, про ускладнення під час або після виконаних втручань, про кількість пологів, про ускладнення під час пологів або про їх відсутність, про наявність внутрішньоматкових втручань (лікувально-діагностичних вишкрібів стінок порожнини матки, введення або видалення внутрішньоматкових спіралей), про перенесені інфекційні захворювання, що передаються статевим шляхом. Важливим є також уточнення кількості втраченої крові під час менструацій.

В алгоритмі дій лікаря обов'язковим є бімагуальне дослідження, що дозволяє оцінити розміри матки, її поверхню, консистенцію та наявність лейоматозних вузлів [4, 5, 6].

«Золотим стандартом» діагностики лейоміоми матки вважається ультразвуграфічне сканування органів малого тазу жінки [6, 12, 17]. Гістероскопія та гістеросальпінгографія також мають діагностичну значущість, насамперед при підозрі на субмукозне розташування лейоміоматозного вузла. При підозрі на гіперпластичний процес обов'язковим є проведення біопсії ендометрія з подальшим гістологічним дослідженням [14].

Лапароскопія, як допоміжний метод, дозволяє найкраще оцінити і локалізацію міоматозних вузлів, і стан інших органів малого тазу [6, 16].

«Золотим стандартом» лікування ЛМ у світових тенденціях достатньо тривалий час залишалась гістеректомія [8, 13]. Поряд з цим стало зрозумілим, що це втручання хоча й запобігає рецидивуванню захворювання, проте має ряд негативних наслідків: ендокринні розлади, порушення в системі гомеостазу організму жінки, психологічний, а вслід за ним і фізичний дис-

комфорт. Причому найбільш негативним наслідком гістеректомії є втрата жінкою репродуктивної функції [17, 18, 24, 26].

Разом із тим належить відзначити, що ЛМ все частіше зустрічається саме у жінок фертильного віку [1]. З іншого ж боку, за сучасних соціально-економічних умов змінився стиль життя сучасної жінки, коли внаслідок різноманітних обставин (навчання, професійний ріст, матеріальна незабезпеченість жінки у молодому віці, пошук відповідного супутника життя та ін.) вона свідомо відкладає виконання своєї фертильної функції на більш зрілий вік [1, 8].

До цього належить додати, що нові сучасні репродуктивні технології створюють можливості для пізнього планування вагітності, до виношування та народження дітей після 40 років [1, 8, 13, 19].

При цьому радикальні операції унеможливають здатність жінки у подальшому мати дітей та призводять до значних змін у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, посилюючи цим вже існуючі в організмі патологічні процеси, зумовлюють порушення у психоемоційному стані [20, 24].

У зв'язку із цим сучасним підходом до лікування ЛМ є пошук, розвиток та впровадження органозберігаючих технологій, що дозволяють жінці із часом реалізувати себе як матір, а це означає благополучно виносити та народити здорову дитину [8, 19].

Вибір метода лікування ЛМ, як правило, визначається розмірами пухлини, клінічною симптоматикою, локалізацією пухлини, віком пацієнтки та її репродуктивними планами, технічними можливостями клініки, професіоналізмом лікарів [6, 19]. Серед органозберігаючих варіантів терапії ЛМ можна виділити консервативний метод лікування, органозберігаючу операцію, комбіноване поєднання медикаментозного та хірургічного методів лікування.

Сьогодні фахівці обирають консервативну терапію ЛМ, показаннями до якої слід вважати:

- малосимптомний перебіг ЛМ у поєднанні із бажанням жінки зберегти репродуктивну функцію;

- ЛМ, що за розміром не перевищує 14 тижнів вагітності із інтрамуральним або субсерозним розташуванням вузла;

- ЛМ, що супроводжується такими екстрагенітальними захворюваннями, які мають високий анестезіологічний або хірургічний ризик;

- консервативна терапія як підготовчий етап перед міомектомією;

- консервативна терапія в післяопераційному періоді.

У сучасних умовах безпосередньо консервативний метод лікування ЛМ передбачає гормональні та негормональні препарати, такі як імуномодулятори, протизапальні засоби, антидепресанти, антиоксиданти, ангіопротектори, антиагреганти, вітаміни, фітопрепарати тощо [17, 23].

Метою гормональної терапії ЛМ є створення відносної або абсолютної гіпоестрогенії [35, 37, 38]. Для цього використовують прогестагени, які нівелюють стан відносної гіперестрогенії, пригнічують чутливість рецепторів в ендометрію до естрогенів. Крім того, подібні препарати, маючи пряму супресивну дію на ендометрій, за принципом зворотного зв'язку блокують гонадотропну функцію гіпофізу та пригнічують синтез стероїдних гормонів яєчників [13, 37].

З метою запобігання системних ефектів на організм жінки використовується локальна гормонотерапія у вигляді внутрішньоматкової системи із левоноргестрелом. Початково ця методика була запропонована з метою контрацепції, але пізніше стала використовуватися також для лікування гіперпроліферативної патології матки [23, 24]. Місцеве застосування гестогенів патогенетично обґрунтовано наявністю локальної гіперестрадіолемії при ЛМ [30, 37].

Варто зазначити, що найбільш патогенетично обґрунтованим методом консервативного лікування ЛМ у сучасній клінічній практиці є засоби, що блокують синтез в яєчниках як естрогенів, так і прогестерону. Такими препаратами є аналоги гонадотропін-релізінг-гормону (аГн-Рг). Фармакологічний ефект при їх призначенні пов'язаний зі зменшенням розмірів пухлини, редукцією маткового кровотоку, а це, в свою чергу, приводить до зменшення ступеня вираження симптоматики (припинення кровотеч, зменшення вираження больового синдрому тощо) [19, 23].

Є дані, що вказують на ефективність призначення агоністів Гн-Рг у вигляді зменшення розмірів ЛМ на 30-50% [7, 13, 37].

Зазвичай аналоги Гн-Рг використовують у складі комплексної або комбінованої терапії як передопераційної підготовки, самостійно вони можуть бути рекомендовані лише пацієнткам пременопаузального віку з метою досягнення у них менопаузи [7, 19].

Відзначено, що використання агоністів Гн-Рг супроводжується такими естрогенодефіцитними явищами, як вегето-судинні та психопатологічні

порушення, метаболічні розлади, остеопороз тощо. Тому тривалість такої терапії звичайно обмежена 3-5 місяцями [6, 13].

Сучасний підхід до лікування ЛМ пов'язаний також із призначенням антигонадотропінів (гестрінон або «неместрон»), що за даними багатьох досліджень ефективно пригнічують секрецію ФСГ, ЛГ та стероїдогенез одночасно [8, 17].

Однак тривалий прийом гормональних препаратів може привести до низки побічних дій, а також до прогресування захворювання після припинення прийому препаратів [5, 23]. Тому актуальним залишається своєчасне рішення щодо вибору раціонального в кожному окремому випадку виду оперативного втручання.

Консервативна міомектомія – органозберігаюча операція, яка може проводитися лапаротомним, лапароскопічним або вагінальним доступом, вона дозволяє видалити міоматозні вузли та зберегти при цьому репродуктивну функцію жінки [18, 19].

Показаннями до консервативної міомектомії можна вважати такі ситуації:

- бажання жінки залишити матку як орган з метою реалізації в подальшому своєї дітородної функції;
- безпліддя або невиношування внаслідок наявності у жінки ЛМ;
- симптомний перебіг ЛМ у репродуктивному віці.

Протипоказаннями до консервативної міомектомії є:

- субмукозна локалізація фібриматозних вузлів;
- велика кількість вузлів (більше, ніж 6-7);
- злоскісні новоутворення ендометрію та шийки матки;
- перешійчна локалізація фібриматозного вузла.

Лапароскопічна консервативна міомектомія є менш травматичною, її проведення можливе при субсерозному або інтрамурально-субсерозному розташуванні вузлів за наявності не більше 3-х вузлів, та з діаметром домінантного вузла не більше 10 см [18].

Ін'єкція аГн-Рг або емболізація маткових артерій (ЕМА) у передопераційному періоді дозволяє зменшити крововтрату під час операції та збільшує ефективність оперативного лікування.

Певні перспективи пов'язують з так званою комбінованою терапією ЛМ, що проводиться поетапно:

I етап(підготовчий) – 2 місяця використання аналогів Гн-Рг;

II етап – консервативна міомектомія;

III етап – ще 1-2 місяці використання аналогів Гн-Рг.

Прямими показаннями до призначення аналогів Гн-Рг у підготовчому етапі можна вважати: наявність 3-х та більше фібротатозних вузлів, діаметр домінантного вузла 5 та більше см, поєднання ЛМ із дифузною формою аденоміозу.

Саме така трьохмоментна терапія, як показує практика, є оптимальною – вона надає можливість зменшити тривалість операції та об'єм інтраопераційної кровотечі за рахунок зменшення вузлів та їх вакуляризації, прискорити темпи зворотного розвитку клінічної симптоматики захворювання.

Не варто забувати, що невеликі за розміром міоматозні вузли (менше ніж 1 см в d) при передопераційному прийомі аГн-Рг можуть зменшитися та не бути виявленими під час оперативного втручання [23].

Ще однією сучасною лікувальною малоінвазивною технологією є рентген хірургічна ендovasкулярна білатеральна емболізація маткових артерій (ЕМА) [16, 17]. Ця методика бере початок з 1979р. з метою зупинки акушерських кровотеч в ургентних випадках. З 1990р. французький хірург-гінеколог J.Ravina почав використовувати ЕМА як передопераційну підготовку перед операцією з приводу ЛМ та отримав неочікуваний результат: жінки в подальшому відмовлялися від операції у зв'язку із тим, що починала зникати симптоматика захворювання. При ультразвуковому обстеженні цих пацієнток виявили значне зменшення розмірів пухлини. У 1995 році в журналі «The Lancet» J.Ravina та співавтори опублікували результати своїх досліджень в плані ефективності емболізації маткових артерій як самостійного метода лікування ЛМ як альтернативи оперативному втручання [13, 17, 19, 33, 41].

З 1997 року цей метод отримав широке розповсюдження в клінічній практиці. Зараз у сучасній медицині в світі проводиться більше ніж 100 тис. емболізацій за рік [13, 33, 41].

Методика включає в себе катетеризацію під рентгенконтролем а.uterina по черзі з обох боків з подальшою їх оклюзією шляхом введення емболізуючої речовини. Внаслідок цього розвивається ішемія міоматозних вузлів з явищами некрозу, склерозу, гіалінозу та кальцинозу [13, 17, 33].

Основним недоліком ЕМА є відсутність даних про гістологічну структуру вузлів, виходячи з цього особливого значення набуває виявлення прогностичних маркерів проліферації та малігнізації.

Перевагами ЕМА є значно менший ризик виникнення тромбоемболічних анестезіологічних ускладнень, менший об'єм крововтрати, скорочення термінів одужання у порівнянні із лапаротомною або лапароскопічною операцією [13, 17, 18].

При цьому слід зазначити, що питання перспектив репродуктивної функції жінки після ЕМА залишається відкритим [20, 24, 28].

ПІДСУМОК

Отже, можна констатувати, що в сучасній гінекологічній практиці перевага надається органозберігаючим методам лікування ЛМ, це залишає можливість жінці реалізувати свою дітородну функцію. Водночас залишається актуальним пошук нових оптимізованих шляхів лікування ЛМ, нових малоінвазивних технологій, ефективних схем післяопераційної реабілітації та передгравідарної підготовки після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ з метою покращення репродуктивного потенціалу жінок в Україні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бизова Т.Е. Клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова, Е.Г. Сударікова // Укр. мед. журнал. – 2009. – №10. – С. 78-81.
2. Бизова Т.Е. Особливості клініко-імунологічного статусу жінок репродуктивного віку з гістоміомою матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова, М.Н. Тарасова // Укр. мед. журнал. – 2008. – №12. – С. 109-113.
3. Бизова Т.Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова // Вісник укр. мед. науки. – 2008. – №2. – С. 34-36.
4. Бохман Я.В. Керівництво онкогінекології / Я.В. Бохман. – СПб.: ООО. Издат. «Фоліант», 2002. – 542с.
5. Вихляева Е.В. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.В. Вихляева. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 455с.
6. Вихляева Е.М. Керівництво по діагностиці та лікуванню лейоміоми матки / Е.М. Вихляева. – М.: Медпрес-Інформ, 2004. – 400с.
7. Гілязутдінов І.А. Пухлини гормонозалежних та гормонотропних органів / І.А. Гілязутдінов, Р.Ш. Хасанов. – М.: Медпрес-Інформ, 2004. – 455с.
8. Гладчук І.З. Репродуктивні наслідки у жінок, які перенесли консервативну міомектомію / І.З. Гладчук, О.Я. Назаренко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №3 (23). – С. 104-106.

9. Диференційований підхід до профілактики та лікування порушень у системі матки – плацента – плід / Ю.П. Вдовиченко, Д.Р. Шадлун, Л.Г. Бородавко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №2. – С. 72-73.
10. Жабченко І.А. Деякі аспекти забезпечення неускладненого перебігу вагітності в сучасних умовах / І.А. Жабченко // Укр. мед. часопис. – 2001. – №4. – С. 35-37.
11. Забелукова С. Пухлини та передпухлинні процеси ендометрію у хворих з простою та проліферуючою лейоміомою матки / С. Забелукова // Лікар. – 2004. – №11. – С. 32-33.
12. Запорожан В.М. Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: атлас: навч. посібник / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельський. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
13. Кісельов С.І. Сучасні підходи до хірургічного лікування міоми матки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / С.І. Кісельов. – М., 2003. – 38с.
14. Корнацька А.Г. Гістероскопія у діагностиці та лікуванні доброякісних пухлин матки у жінок репродуктивного віку / А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисик, І.А. Біль // Львів. мед. часопис. – 2000. – Т. VIII, №1. – С. 61-65.
15. Кулаков В.І. Лейоміомія та вагітність / В.І.Кулаков, Г.С. Шмаков. – М.: Прес-Інформ, 2001. – 344 с.
16. Кулаков В.И. Новые технологии в гинекологии / В.И. Кулаков, И.В. Адамян. – М.: Пантори, 2003. – С. 3-11.
17. Ленох Н. Лейоміома матки / Н. Ленох // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4 (25). – С. 39-41.
18. Ліщук В.Д. Лапароскопічна міомектомія / В.Д. Ліщук, О.Я. Назаренко // Одес. мед. журнал. – 2001. – №2 (64). – С. 61-63.
19. Медведєв М. Можливості органозберігаючого лікування міоми матки / М. Медведєв // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4 (25). – С. 3-5.
20. Петренко Е. Міома матки та вагітність / Е. Петренко // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4. – С. 14-17.
21. Ройт А. Імунологія / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592с.
22. Савельєва Г.М. // Вестник. Рос. асоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – №3-4. – С. 72-76.
23. Самолова Т.Е. Перспективы применения аналогов релизинг-гормона гонадотропинов и антигестагенов в комбинированном лечении больных с лейомиомой матки / Т.Е. Самолова // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 34-40.
24. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / И.С. Сидорова. – М.: Мед. агентство, 2002. – 256с.
25. Сударікова Е.Г. Миотектомія у беременних з множинною міомою матки / Е.Г. Сударікова // Урал. мед. журнал. – 2009. – №10. – С. 109-110.
26. Сударікова Є.Г. Показники гемостазу у вагітних жінок з лейоміомою матки, що потребує хірургічного лікування / Є.Г. Сударікова, Т.Е. Бизова, Т.А. Кузнєцова // Невиражені питання охорони здоров'я внутрішньоутробного плода: матеріали наук.-практ. конф. – Єкатеринбург, 2008 – С. 128.
27. Тихомиров А.Л. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки // Гинекология. – 2002. – №4. – С. 24-27.
28. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 86-89.
29. Чайка В.К. Не виношування вагітності: проблеми та тактика лікування / В.К. Чайка, Г.Н. Демина, А.Г. Коломістцева. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268с.
30. A low concentration of genistein induces estrogen receptor-alpha and insulin-like growth factor- I receptor interactions and proliferation in uterine leiomyoma cells / X. Di. L. Yu. A.B. Moore, L. Castro, X. Zheng [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, N8. – P. 1873-1883.
31. Differential Endothelin Receptor Expression and Function in Rat myometrial Cells and Leiomyoma ELT3 Cells / M.-N. Raymond, P. Robin, F. De Zen [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N10. – P. 4766-4776.
32. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro / L.S. Hodges, J.S. Bergerson, D.S. Hunter, C.L. Walker // Toxicol. Sci. – 2000. – Vol. 54. – P. 355-364.
33. C.L. Fuchs-Yung R. Efficacy of LGD 1069 (Targretin), a retinoid X receptor-selective Ligand, for treatment of uterine leiomyoma / C.L. Fuchs-Yung // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 295. – P. 677-668.
34. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review // A.A. Arslan, L.I. Gold, K. Mittal [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, N4. – P. 852-863.
35. Human Uterine Smooth Muscle and Leiomyoma Cells Differ in Their Rapid 17 (beta) – Estradiol Signaling: Implications for Proliferation / E.N. Nierth-Simpson, M.M. Martin, T.-C. Chiang [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N5. – P. 2436-2445.
36. Increased expression of latent TGF- (beta) binding protein-1 and fibrillin-1 in human uterine leiomyomata / Y. Zhao, Y. Wen, M.L. Polan [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 13, N5. – P. 343-349.
37. Jurdan V.C. Antiestrogens and antiandrogens / V.C. Jurdan, W. Furr, S. Ed. – Tofowa, NS: Humana Press, 2002.
38. Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged woman in the United States / C. Atkinson, J.W. Lampe, D. Scholes [et al.] // Am. J. Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 84, N3. – P. 587-593.
39. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma / C.L. Walker, K.D. Burroughs, B. Davis [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investing. – 2000. – N7. – P. 249-256.
40. Protective effect of pregnancy for development of uterine leiomyoma / C.L. Walker, K. Cesen-Cummings, C. Houle [et al.] // Carcinogenesis in press. – 2002.

41. Regulation of Aromatase Expression in Estrogen-Responsive Breast and Uterine Disease: From Bench to Treatment / S.E. Bulun, Z. Lin, G. Imir [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57, N3. – P. 359-383.

42. Risk factors among young women with endometrial. Cancer: a Danish case-control study / M. Parslov, O. Lidegaard, S. Klintorp [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182. – P. 23-29.

43. Serum Dioxin Concentrations and Risk of Uterine Leiomyoma in the Seveso Women's Health Study / B. Eskenazi, M. Warner, S. Samuels [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 166, N1. – P. 79-87.

44. Schwartz S.M. Epidemiology of uterine leiomyoma / S.M. Schwartz // Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 44, N2. – P. 316-326.

45. Uterine Tumors: Pathophysiologic Imaging with 16 (alpha)-[18F] fluoro-17 (beta)-estradiol and 18F Fluorodeoxyglucose PET-Initial Experience / T. Tsujikawa, Y. Yoshida, T. Mori [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 248, N2. – P. 599 – 605.

46. Wu G. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease / G. Wu, S. Somlo // Mol. Genet. Metab. – 2000. – Vol. 69. – P. 1-15.



УДК: 616.681/.686-089.48:616.65-002

**Е.Г. Топка,
В.М. Байбаков,
А.В. Русін**

ЗНАЧЕННЯ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДРЕНАЖНИХ СИСТЕМ ЯЄЧКА ТА СІМ'ЯНИХ ПУХИРЦІВ У РОЗВИТКУ ПРОСТАТОВЕЗИКУЛІТУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра урології, оперативної хірургії та топографічної анатомії
(зав. – д. мед. н, проф. В.П. Стусь)*

Ключові слова:

*простатовезикуліт, сім'яні
пухирці, неплідність*

Key words: *prostatovesiculitis,
seminal vesicles, infertility*

Резюме. *Рассмотрены вопросы эмбриогенеза простаты и семенных пузырьков, основные функции, выполняемые семенными пузырьками. Показана роль патологических изменений со стороны семенных пузырьков в развитии мужской infertility. Охарактеризованы основные клинические проявления простатовезикулита.*

Summary. *Questions of prostate and seminal vesicles embryogenesis and their functions were discussed. The role of pathological variations of seminal vesicles in development of human infertility was shown. The basic clinical signs of prostatovesiculitis were characterized.*

Хронічний простатит (ХП) займає лідируючі позиції в структурі захворювань органів чоловічої сечостатевої системи, що у різних вікових категоріях й етнічних групах досягає 15% [7,13]. Це захворювання має важливе соціальне значення через порушення статевої та психоемоційної сфери чоловіка [2]. З огляду на анатомічну і функціональну близькість яєчка, його дренажних систем (венозного, лімфатичного відтоку та еякуляторної протоки), простати та сім'яних пухирців, у більшості випадків запальний процес зачіпає обидва органи, тому вивчення патогенетичних механізмів розвитку такої патології варто розглядати у фокусі простатовезикуліту.

У процесі внутрішньоутробного розвитку чоловічі додаткові статеві органи утворюються з

трьох різних структур: з вольфова протока утворюється над'яєчко, сім'яні пухирці, дренажні системи яєчка та центральна частина простати; мюллерова протока у чоловіків атрофується, іноді утворюються придаткові структури яєчка; з уrogenитального синусу формується периферична та проміжна зони простати [6]. Між 8 та 12 тижнями внутрішньоутробного розвитку відбувається диференціація мезонефротичної протоки у відповідь на секрецію тестостерону фетальними яєчками, розвиваються над'яєчко, сітчасті структури яєчок, еякуляторна протока, сім'яні пухирці та міхурний трикутник. На 32 добу гестаційного періоду паралельно цьому починаються процеси нефрогенезу (з мезонефротичної протоки та метанефроса формуються закладки нирок).

Простата є складним органом, що виконує декілька функцій – бере участь в утриманні сечі, продукції важливих компонентів сім'яної рідини, перекриття сечових шляхів під час еякуляції. Анатомічно простата пов'язана з лобковою кісткою сполучнотканинними зв'язками та оточена венозним сплетінням. Передня м'язова оболонка простати формує сфінктер. Міхурний трикутник продовжується в насінний горбок та діє як препростатичний сфінктер, скорочення якого контролює антеградну еякуляцію. Розвиток простати є андрогензалежним процесом. Специфічні рецептори чутливі до дегідротестостерону, який утворюється в результаті трансформації тестостерону [12].

Простата у ранньому дитинстві має кулясту форму та росте дуже повільно, до 6-10 років цей процес є інтенсивнішим, а у період пубертату ріст різко підсилюється, залоза набуває серцеподібної форми. Морфологічно розрізняють 4 зони простати [9]: центральна зона, що займає 20% її маси, залозисті отвори знаходяться у контакті з еякуляторними протоками та закінчуються біля насінного горбка; периферична зона (близько 70% маси органа), залозисті протоки проникають в уретру дистальніше насінного горбка; перехідна зона (близько 5-10% маси) формує дві маленькі частки латеральніше проксимального уретрального сегменту, тканина цієї периуретральної ділянки часто бере участь у формуванні нодулярної гіперплазії [14].

Сім'яні пухирці – це латеральні розростання протоки неправильної форми. Ці утворення сформовані тубулярними альвеолами, становлячи складну систему об'ємних просторів з покритою епітелієм власною пластинкою [11]. Сім'яні пухирці поєднуються в ампули, які переходять в еякуляторні протоки. Секреція сім'яних пухирців становить близько 50% остаточного складу еякуляту. Залози виділяють велику кількість фруктози, що є енергетичним субстратом для сперматозоїдів.

У чоловічому організмі нормальні рівні андрогенів у крові визначають чоловіче диференціювання та ріст сім'яних пухирців [4,12]. Ендокринне підвищення тестостерону в процесі розвитку підвищує секреторну активність сім'яних пухирців у чоловіків [13]. В експерименті на щурах доведено, що підвищення концентрації тестостерону при лікуванні андрогенами було пов'язано зі збільшенням секреторної активності сім'яних пухирців [4,6], а також збільшенням їхньої ваги [14]. У сім'яних пухирцях визначається активність, що забезпечує перетворення

тестостерону в дегідротестостерон. Крім цього, у цих органах виявлені рецептори, що є потенційною мішенню для прямої регуляції лютеїнізуючим гормоном [1]. У регуляції секреторної активності сім'яних пухирців також бере участь нервова система, тут локалізовані холінергічний та адренергічний нейрони [8]. Підвищення тону парасимпатичної нервової системи підсилює холінергічні стимули, це спричиняє до підвищення продукції оксиду азоту. У сім'яних пухирцях у чоловіків синтезується синтаза оксиду азоту [8]. Достатня концентрація оксиду азоту забезпечує нормальну секрецію фруктози [1]. Крім фруктози, у сім'яних пухирцях секретується велика кількість речовин, важливих для чоловічої фертильності [13]. Вміст сім'яної фруктози, відповідно до рекомендацій, застосовується як маркер функції сім'яних пухирців. Експерти ВОЗ рекомендують використовувати оцінку вмісту фруктози для аналізу функціонального стану сім'яних пухирців при різних патологічних станах [5]. У декількох дослідженнях продемонстровано й зворотний зв'язок між вмістом сперми і концентрацією фруктози у сім'яній рідині. Після еякуляції фруктоза витрачається сперматозоїдами в процесі фруктолізу. У спермі, де концентрація сперматозоїдів висока, вміст фруктози сім'яних пухирців низький, тому процес витрати фруктози протікає інтенсивніше, за умов олігоспермії концентрація фруктози значно вища, ніж при нормоспермії. Отже, за вмістом фруктози в еякуляті можливо визначити функціональний стан сім'яних пухирців [2,3]. У проведених дослідженнях не був виявлений взаємозв'язок між концентрацією фруктози в еякуляті та рухливістю сперми [3,14], незважаючи на важливість сім'яних пухирців для рухливості сперми як енергетичного субстрату [13]. У дослідженнях [1] виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією фруктози сім'яних пухирців та концентрацією рухливих сперматозоїдів, оскільки саме ця частина сперми активно використовує фруктозу після еякуляції. Є некоректним використання концентрації фруктози сім'яних пухирців для оцінки секреторної активності статевих залоз, оскільки кількість сперматозоїдів у спермі реально може не відповідати їх синтезованому числу [6,7,14]. Низькі рівні фруктози були виявлені у чоловіків при низькому рівні тестостерону [3,13], а також при обструктивному процесі в сім'яних пухирцях [13].

До інших показників, що вірогідно відображають функцію сім'яних пухирців, відносять визначення специфічного протеїну сім'яних

пухирців [12], інгібітору протеїну, а також інгібітору протеази активованого протеїну [14]. Інструментальним методом дослідження є трансректальна ультрасонографія [11] та МРТ [3].

Аналіз різних показників, що потенційно могли б бути використані для характеристики функції сім'яних пухирців, показав, що найбільш точно з поставленою задачею справляється індекс скорегованої семінальної фруктози, утворений добутком логарифма спермальної концентрації семінальної фруктози [5,14]. Низькі рівні скорегованої семінальної фруктози спостерігались у чоловіків з гіпофункцією сім'яних пухирців [3,8], цей фактор був визначальним у формуванні чоловічої неплідності. У чоловіків з гіпофункцією сім'яних пухирців була визначена більш низька рухливість сперми як важлива причина чоловічої неплідності [6,14].

Сім'яні пухирці є андроген залежними, тому їхню активність можна використати як біологічний маркер андрогенної активності. Robert M. [12] розробив метод оцінки андрогенної активності у репродуктивному тракті за даними рівня тестостерону плазми та скорегованої семінальної фруктози (базальний та стимульований рівні тестостерону після стимуляції кломіфеном по 100 мг щодня протягом 5 днів). Рівні тестостерону були більш взаємозалежні зі скорегованою семінальною фруктозою, ніж з концентрацією семінальної фруктози. У 71% пацієнтів з низьким рівнем тестостерону було відзначено низький рівень скорегованої семінальної фруктози, у той час як тільки у 28% пацієнтів було відзначено зниження концентрації нескорегованої семінальної фруктози. Комбінована оцінка рівня тестостерону плазми та рівня скорегованої семінальної фруктози слугують для діагностики гіпоандрогенного обструктивного процесу репродуктивного тракту [5]. Патологічний процес як обструктивний процес на рівні репродуктивного тракту визначається у випадку підвищення рівня тестостерону плазми після стимуляції кломіфеном при відсутності підвищення рівня скорегованої семінальної фруктози, при гіпогонадізмі відсутня динаміка підвищення розглянутих показників [7]. У кожного третього пацієнта з тяжкою олігоспермією визначається обструкція еякуляторної протоки [3].

Нормальний вміст фруктози в еякуляті становить 13 ммоль та більше. Рівні фруктози повинні визначатися в пацієнтів з тяжкою олігоспермією, особливо при обсязі еякуляту 1 мл та менше, що припускає обструкцію сім'яних пухирців чи їхню атрезію. Відсутність фруктози,

низький обсяг еякуляту свідчать про уроджену відсутність протоки та сім'яних пухирців або обструкцію еякуляторної протоки.

Близько 10% пацієнтів з олігоспермією характеризуються уродженою відсутністю сім'яних пухирців та судин. Незначний обсяг еякуляту (<0,5мл), низький рівень скорегованої семінальної фруктози при нормальних значеннях ФСГ є критеріями діагностики цього стану [11]. Діагностувати цей стан можливо також при оцінці рівня специфічного протеїну сім'яних пухирців, відсутність якого підтверджує агенезію насінних пухирців [12]. У здорових чоловіків у сім'яній рідині специфічний протеїн сім'яних пухирців є присутнім у високих концентраціях, у частини інфертильних пацієнтів цей показник знижується. Концентрація специфічного протеїну сім'яних пухирців була вірогідно нижче у пацієнтів з відсутністю сім'яних пухирців [2].

Секрет сім'яних пухирців утворюється на пізніх стадіях формування еякуляту. Процеси коагуляції відбуваються відразу ж після еякуляції, це дозволяє всім сперматозоїдам контактувати з інгредієнтами сперми [14]. Важливий компонент цього коагуляту — семеногелін-1, протеїн, що експресується винятково сім'яними пухирцями [2]. Протеїн після еякуляції швидко розпадається при участі хімотрипсинподібної простатичної протеази, простатичного специфічного антигену (PSA), генерованих пептидів з різною біологічною активністю, знайдених на поверхні сперматозоїдів. Коагуляція порушується в еякуляті зі зниженою активністю сім'яних пухирців [7]. Недостатнє згортання взаємозалежне зі зниженою рухливістю сперми [8]. Сім'яний секрет сприяє рухливості сперми, підвищує стабільність спермального хроматину, а також знижує імунологічну активність у жіночому репродуктивному тракті, що забезпечує зниження ймовірності відторгнення ембріону після запліднення, що, власне, є антигеном стосовно жіночого організму.

Порушення секреції сім'яних пухирців як важлива причина чоловічої неплідності. Чоловіча неплідність зумовлена порушеннями кількості та якості сперми (пропорції рухливої морфологічно незміненої сперми) [13]. Фертильність є феноменом, що визначає можливість виникнення вагітності. У той же час пацієнт не може вважатися фертильним тільки лише за результатами аналізу спермальної рідини. Як показують дослідження, 30% усіх пацієнтів з нормальним складом сперми мали порушення спермальної функції. Зразки сперми збираються за допомогою мастурбації в контейнер із

широким горлечком після 2-5 днів статевого утримання й аналізуються через 1 годину після збору. Можливий збір сперми в спеціальні презервативи під час статевого акту [13]. Для остаточних висновків про кількісну та якісну характеристику спермальної рідини необхідно 2-3-разові дослідження протягом 3 місяців. Рекомендується досліджувати сперму не раніше, ніж через 3 місяці після перенесених пропасних станів, а також закінчення прийому препаратів, що мають гонадотоксичну дію. Нормальний спермальний обсяг становить 2-6 мл. За даними досліджень, 65% обсягу становить секрет сім'яних пухирців, 30-35% - простатична рідина та близько 5% - секрет протокових залоз. Зниження обсягу еякуляту свідчить про зниження чи відсутність везикулярного компонента, повної чи часткової обструкції еякуляторного протоки ретроградної еякуляції [5]. Нормальна рН сперми становить 7,2-8,0. Простатичний секрет має кислу рН, тоді як везикулярний секрет - лужну за рахунок семінальної фруктози. Підвищена кислотність еякуляту ($\text{pH} < 7,2$) може бути пов'язана з закупорюванням сім'яних пухирців. Інфекційні захворювання звичайно асоційовані з лужним рН еякуляту ($\text{pH} > 7,2$). Олігоспермія з низьким обсягом еякуляту, відсутність фруктози та зниження кислотності може припускати обструкцію еякуляторної протоки. Збільшення рН більше 8,0 повинно насторожувати щодо інфекції [7].

Сперма знаходиться в рідкому стані, однак швидко коагулює під дією протеїнінази, що виділяється сім'яними пухирцями. Протеолітичні ферменти простати розріджують коагулят через 20-25 хвилин. Порушення розрідження може свідчити про патологію простати (простатит). Підвищення в'язкості може порушувати спермальну рухливість. Концентрація сперми визначається за допомогою камери Maskler. Рухливість та можливість просування у нормальній спермі визначається більше ніж у 50% сперматозоїдів, можливість пересування визначається за шкалою, як швидко переміщуються рухливі сперматозоїди [8]. Морфологічно визначають форму сперматозоїдів. Розділяють сперматозоїди з нормальною овальною формою, конусоподібної, невизначеної, здвоєної незрілої форми. Нормальний сперматозоїд повинен мати овальну форму з гладким контуром, акросомальну оболонку, що охоплює 40-70% голівки, відсутність змін у середній частині, відсутність цитоплазматичних вакуолей більше ніж у половини голівки сперматозоїдів. Розміри голівки становлять 5-6 мкм х 2,5-3,5 мкм. Середня частина закріплена в осьовому напрямку, у

1,5 разу довше голівки, товщиною більше 1 мкм, хвіст довжиною близько 45 мкм, правильний однаковий, трохи тонше середньої частини [8]. Будь-які відхилення форми і розмірів сперматозоїдів розцінюються як патологічні (конусоподібна, невизначена, здвоєна, незріла, звита, затуплена форма, з порушенням середньої частини). Прогностичне значення морфології сперматозоїдів для вагітності – критерії ВОЗ при оцінці 100 сперматозоїдів більше 30% повинні мати нормальну форму і відповідати зазначеним вище морфологічним критеріям.

Життєздатність оцінюється у випадках низької рухливості та полягає у визначенні живих сперматозоїдів у порівнянні з некрозооспермією. За допомогою еозинового тесту визначаються живі клітини, що не зафарбовуються еозином. Також використовується гіпотонічний тест, коли в живих сперматозоїдів розбухає хвіст у гіпотонічному розчині. Спермальний аналіз має обмежене прогностичне значення для визначення можливості запліднення, тому що в 10-20% неплідних пар не виявлені патологічні зміни [8]. Для збільшення діагностичної цінності спермального аналізу необхідне використання тестів, що дозволяють визначити функціональні дефекти та фертильний потенціал сперми, хоча клінічні дані, засновані на використанні цих методик, не отримані. До таких методик відносять визначення антиспермальних антитіл (підозрілим на наявність таких антитіл є аглютинація сперми, знижена рухливість сперматозоїдів, порушений посткоїтальний тест). Для визначення антитіл використовують спермальний імобілізаційний тест, тести визначення спермальної аглютинації, непрямий імуофлюоресцентний тест, імуносорбентний аналіз. Найбільш інформативним і специфічним тестом є комп'ютерний аналіз сперми, який використовується для оцінки концентрації сперматозоїдів.

Має значення проведення постеякуляторного аналізу сечі, оскільки в пацієнтів з цукровим діабетом, після трансуретральних хірургічних втручань, видалення ретроперитонеальних лімфатичних вузлів, ушкодження спинного мозку часто спостерігається ретроградна еякуляція. При цьому шийка сечового міхура не повністю закривається, сперма надходить ретроградно в сечовий міхур під час скорочення уретральної мускулатури, у пацієнтів відзначається низький обсяг сперми, низька рухливість і концентрація сперми. Аналіз сечі проводиться відразу ж після еякуляції [2].

Консистенція сперми також пов'язана з функцією сім'яних пухирців [13]. Нормальна консистенція сперми є густою. Якщо в'язкість сперми підвищується, це може бути причиною неплідності. Висока в'язкість сперми асоційована зі зниженням функції сім'яних пухирців [1,4]. Сперма з високою в'язкістю має низьку спермальну рухливість. У чоловіків із псевдогермафродитизмом відзначені низькі значення дигідротестостерона. У цьому випадку відзначалися низький обсяг і висока в'язкість сперми [4].

Сперма з високою семінальною в'язкістю була асоційована з високою стабільністю спермального хроматину в ситуаціях, коли є наявною цинк-хелатна добавка [9]. Гіпофункція сім'яних пухирців може порушувати стабільність хроматину сперми, тому що висока в'язкість сперми пов'язана з гіпофункцією цих залоз. Деякі продукти сім'яних пухирців є стимуляторами рухливості сперми. До них відносять калій [10], бікарбонат [2,8], магній [4] та пролактин [10]. Бікарбонат стимулює рухливість сперми через активацію системи аденілатциклази шляхом підвищення продукції [2,8]. Людська сперма містить велику кількість простагландинів [8]. Вазектомія не порушує концентрації простагландинів у спермі [7]. Пролактин виявлений у плазмі насінних пухирців фертильних та інфертильних чоловіків [14].

Чоловіча спермальна плазма містить інгібітор рухливості сперми (SPMI), що виробляється сім'яними пухирцями у вигляді попередника. Цей попередник руйнується до малих пептидів при участі простатичних протеаз відразу ж після еякуляції. Структура попередника SPMI є практично ідентичною семеногеліну [11]. Попередник SPMI блокує рухливість сперми пропорційно до своєї концентрації.

Усі зразки сперми містять лейкоцити. Якщо визначається більше 10×6 лейкоцитів у 1 мл сперми, відбувається інфекційний процес. Як правило, лейкоцитоспермія спостерігається в 5-10% чоловічої популяції, у визначених групах збільшуючись до 20%. Сперма є сприятливим живильним середовищем для інфекції (хламідії, мікоплазми). Лейкоцити негативно впливають на сперматозоїди, оскільки вони стимулюють відповідні реактивні форми кисню, у такий спосіб пригнічуючи рухливість і функціональну активність сперматозоїдів. Оксидативний стрес зустрічається навіть у пацієнтів з дуже низьким вмістом лейкоцитів, і тому може порушувати фертильність [7]. Звичайно семінальна плазма багата антиоксидантами, що захищають сперму.

Аскорбінова кислота може бути окислена секретом куперових залоз, у такий спосіб знижується її протективна активність. Бувають ситуації, коли секрет куперових залоз підвищується при різних патологічних ситуаціях, а також у курців.

Сім'яні пухирці виділяють антигени, що запобігають імунній відповіді з боку жінки щодо сперматозоїдів [10] та ембріона [12]. Сім'яні пухирці виділяють антигени Ig-F до рецепторів III типу, що можуть захищати сперматозоїди від IgG [10]. Сім'яні пухирці також є джерелом семибального трофобластного лімфоцитарного перехресно-реактивного (TLX) антигену [6]. Присутність TLX-антигенів свідчить, що сенсibilізація може відбуватися до запліднення й імплантації [6]. Відповідь TLX-антигенів сім'яних пухирців може представляти механізм первинної материнської імунної відповіді для нормальної імплантації та вагітності [4,6].

Присутність лейкоцитоспермії при адекватній функції сім'яних пухирців необхідна для імносупресії та нормальної фертильності. Кількість сперми, спермальна рухливість та спермальна морфологія були порушені у чоловіків зі сполученням лейкоцитоспермії та гіпофункції сім'яних пухирців, у той час як у чоловіка з лейкоцитоспермією та нормальною функцією сім'яних пухирців мали нормальні якісні характеристики еякуляту [8]. Ці дані підтверджують факт, що функція сім'яних пухирців має важливе значення для запобігання ефекту лейкоцитів, що шкодить, на якість сперми. Гранулоцити були в більшому ступені пов'язані з дисфункцією сім'яних пухирців та змінами спермальної рухливості [5].

У ланцюгах ДНК протягом трансформації сперматозоїди заміщаються основними протеїнами, багатими аргініном та цистеїном, що називаються протамінами. Протягом епідидимального транзиту відбувається формування дисульфідних перехресних містків між залишками протаміна-цистеїна, що забезпечує конденсацію нуклеопротеїнового комплексу.

ПІДСУМОК

Таким чином, у цей час глибоко вивчені особливості будови сім'яних пухирців, їхні основні функції, а також роль у процесі утворення сперми та її значення для можливості запліднення. У той же час, не до кінця вивченими залишаються питання особливостей будови досліджуваних органів з різними варіантами статури, а також при різних патологічних станах внутрішніх органів, тому подальші дослідження в цьому напрямку є перспективними напрямками сучасної урології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aitken R.J. A free radical theory of male infertility / R.J. Aitken // *Reprod.Fertil.Dev.*-1994.-Vol.6.-P.19-24.
2. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? / A. Kadioglu, S. Cayan, A. Tefekli [et al.] // *Fertil.Steril.*-2001.-Vol.76.-P.138-142.
3. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study / A. Mehik, P. Hellstrom, O. Lukkarinen [et al.] // *B.J.U.* – 2000. – Vol.86. – P.443-448.
4. Immunoreactive insulin in the serum and seminal plasma of diabetic and non diabetic men and its regulation in spermatozoa activity / G. Paz, Z.T. Hononnai, D. Ayalon [et al.] // *Fertil.Steril.*-1977.-Vol.28.-P.836-840.
5. Influence of incubation on the chromatin condensation and nuclear stability of human spermatozoa by flow cytometry / J. Molina, J.A. Castilla, T. Gil [et al.] // *Hum.Reprod.*-1995.-Vol.10.-P.1280-1286.
6. Isojima S. Purification of human seminal plasma No 7 antigen by immunoaffinity chromatography on bound monoclonal antibody / S. Isojima, K. Koyama, N. Fujiwara // *Clin. Exp. Immunol.* – 1982. – Vol.49. – P.449-456.
7. Iwasaki A. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients / A. Iwasaki, C. Gagnon // *Fertil.Steril.*-1992.-Vol.57.-P.409-416.
8. Localization of human seminal plasma No 7 antigen (ferriplan) in accessory glands of the male genital tract / K. Koyama, Y. Takuda, T. Takemura, S. Isojima // *Asian J. Andrology.* – 1983.
9. Lowered levels of bicarbonate in seminal plasma cause the poor sperm motility in human infertile patients / N. Okamura, Y. Tajima, H. Ishikawa [et al.] // *Fertil.Steril.* – 1986. – Vol.45. – P.265-272.
10. Pahdke A.M. Significance of seminal fructose in male fertility / A.M. Pahdke, N.R. Samant, S.D. Deval // *Fertil.Steril.* – 1973. – Vol.24. – P.894-903.
11. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index / Nickel J.C., Downey J., Hunter D., Clark J. // *J.Urol.*-2001.-Vol.165.-P.842-845.
12. Robert M. Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted by the seminal vesicles: identity with semenogelin / M. Robert, C. Gagnon // *Biol.Reprod.*-1996.-Vol.55.-P.813-821.
13. Seminal plasma lactoferrin concentrations in normal and abnormal semen samples / W.M. Buckett, M.J. Luckas, M.R. Gazvani [et al.] // *J.Androl.*-1997.-Vol.18.-P.302-304.
14. Transillumination to evaluate spermatogenesis: Effect of testosterone enanthate in adult male rats / A. Almenara, G. Escalante, E. Gazzo, G.F. Gonsales [et al.] // *Asian J. Androlog.* – 2001. – N 3. – P. 231-233.



УДК 616.24 - 007.272 - 036.1:613.84

**Т.О. Перцева,
К.Ю. Гашинова,
Ю.І. Віклієнко**

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легень, $\alpha 1$ -антитрипсин,
загострення

Key words: chronic obstructive
pulmonary diseases, $\alpha 1$ -antitrypsin,
exacerbation

ХОЗЛ: РІВЕНЬ ААТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЧАСТОТА ЗАГОСТРЕНЬ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. Дефіцит альфа-1-антитрипсина (ААТ) является единственным доказанным эндогенным фактором прогрессирования ХОЗЛ. Целью работы было выявить уровень ААТ у пациентов с ХОЗЛ в фазе ремиссии и определить влияние этого показателя на частоту обострений заболевания. В ходе исследования установлено, что уровень ААТ в сыворотке крови у пациентов с ХОЗЛ ниже в сравнении со здоровыми людьми, при этом у 30% из них уровень ААТ ниже нормы. Уровень ААТ в сыворотке крови у больных ХОЗЛ значительно снижается при прогрессировании заболевания. Выявленная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ААТ в крови и средним числом обострений в год свидетельствует о тенденции к увеличению числа обострений в год.

Summary. Deficiency of alpha-1 antitrypsin (AAT) is only one endogenous factor promoting COPD development. The aim of the study was to determine AAT level in patients with COPD in remission stage and to determine the influence of this parameter on the frequency of disease exacerbations. We found that AAT level in the serum of patients with COPD is lower in comparison with healthy people. At the same time in 30% of patients suffering from COPD, AAT level in the serum is below normal and reduces significantly with the progression of the disease. A negative correlation between AAT level and the average number of exacerbations per year was established. Probably, the number of exacerbations per year in COPD patients with low AAT level has a tendency to increase

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найважливіших причин порушення здоров'я і смертності в усьому світі. Роками багато людей хворіють на ХОЗЛ, передчасно вмираючи від нього або від його ускладнень [5].

ХОЗЛ – це результат складної взаємодії між генетичними й екологічними факторами. У його розвитку чітко визначена роль агресивних агентів навколишнього середовища. Негативний вплив куріння є незаперечним, згідно з даними різних досліджень. [11].

Але стосовно ендогенних чинників, що сприяють розвитку ХОЗЛ, на сьогоднішній день підтверджена патогенетична роль тільки одного – дефіциту альфа-1-антитрипсину (ААТ). [1]. Він відзначається, за даними різних авторів, у 0,9% населення земної кулі, а у хворих з ХОЗЛ його розповсюдженість становить майже 7-10% [4,6].

Уроджений дефіцит ААТ – одне з найбільш поширених потенційно фатальних спадково зумовлених захворювань людини. ААТ недостатність була вперше описана в 1963 році [10]. Інтенсивні дослідження проблеми дефіциту ААТ

протягом останніх 40 років призвели до глибокого розуміння структурних генетичних аномалій, що пов'язані з патофізіологією емфіземи легень та ХОЗЛ. Вивчення проблеми дефіциту ААТ призвело до зміни підходів у терапії вищезазначених захворювань.

Основною причиною спадкової недостатності ААТ є дефект гена. Ген ААТ успадковується аутосомно-домінантним Менделевським шляхом у двох алелях, по одному від кожного з батьків; у 50% нащадків він експресується самостійно. Ген ААТ відрізняється високою поліморфністю [13].

ААТ має 9 метионінових радикалів, що робить його потужним антиоксидантом. ААТ також здатний пригнічувати або сповільнювати реплікацію і вірулентність вірусів і бактерій, в тому числі вірусів імунodefіциту людини. У цілому, всі ці факти вказують на те, що ймовірна функція ААТ, природної протизапальної молекули широкого спектру дії – це регулювання запальних реакцій, які безперервно виникають в організмі людини [8,7,9].

Згідно з літературними даними, рівень ААТ у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ знижується [2], однак наскільки рівень ААТ у пацієнтів з ХОЗЛ

у фазі ремісії може бути предиктором частоти загострень, залишається мало вивченим. Наявність суперечливих даних стосовно цього питання серед вітчизняних і зарубіжних літературних джерел і було підставою для визначення мети нашого дослідження.

Метою дослідження було виявити рівень ААТ у пацієнтів з ХОЗЛ у фазі ремісії і визначити вплив цього показника на частоту загострень захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 27 пацієнтів (23 чоловіка і 4 жінки), які страждають на ХОЗЛ з I по IV стадію в фазі ремісії (група I), і 20 здорових осіб, що склали групу контролю (група II). Наявність і ступінь тяжкості ХОЗЛ, а також фаза патологічного процесу були встановлені відповідно до критеріїв, викладених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року та GOLD (2009) [3,5].

До дослідження були включені пацієнти з гострою запальною та інфекційною патологією, а також хворобами системи травлення. Всі хворі отримували стандартну терапію відповідно до стадії ХОЗЛ.

Всім обстеженим проводилось вивчення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина) і тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом. Аналізувався постбронходилатаційний рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1),

форсована життєва ємність легенів (ФЖЕЛ), індекс Тіффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

У групі I досліджувався стаж захворювання та вік встановлення діагнозу ХОЗЛ. У всіх хворих був визначений статус паління та його стаж у пачко-роках.

Рівень ААТ вимірювався за допомогою методу кінетичної імунотурбодиметрії з використанням аналізатору Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Нормальними значеннями вважались ті, що знаходились у діапазоні 150-350 мг/дл [12].

Одержані дані оброблювалися стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерія Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика груп осіб, що були обстежені, наведена в таблиці. Згідно з результатами обстеження, обидві групи були порівняні за віком, статтю та стажем куріння. Як видно з таблиці 1, у хворих на ХОЗЛ середній рівень ААТ в крові ($189,44 \pm 53,85$ мг/дл) був нижче порівняно зі здоровою групою ($289,06 \pm 34,12$ мг/дл), але ця різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Однак слід зауважити, що в групі хворих на ХОЗЛ у 9 (33%) пацієнтів рівень ААТ в крові був нижче норми, а в групі контролю всі показники знаходилися в межах допустимих значень.

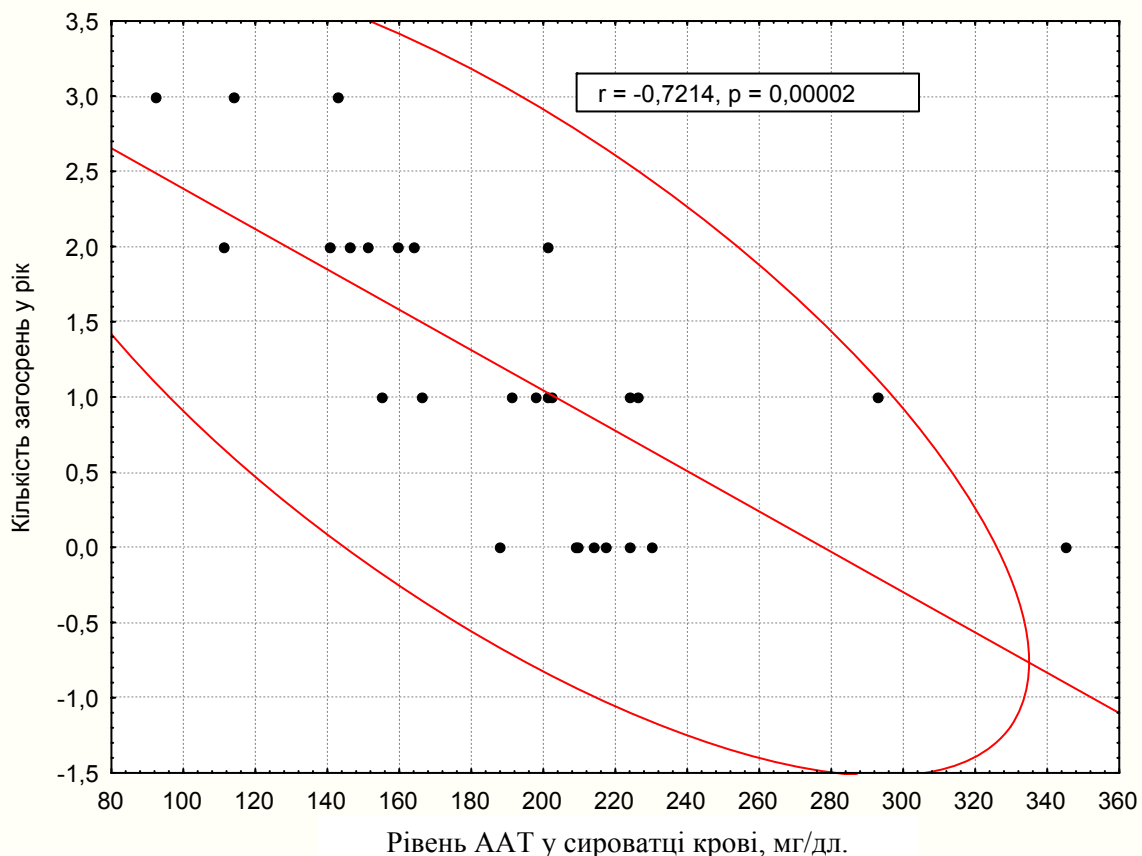
Характеристика груп обстежених

Показники	ХОЗЛ	Здорові
	(n = 27)	(n = 20)
Вік ($M \pm m$, роки)	$58,11 \pm 7,74$	$57,4 \pm 14,3$
ОФВ ₁ ($M \pm m$, % до належних)	$53,31 \pm 15,81$	$97,21 \pm 11,83$
Індекс пачка / років ($M \pm m$, п/років)	$41,92 \pm 24,73$	$37,55 \pm 16,73$
Рівень ААТ в крові ($M \pm m$, мг/дл)	$189,44 \pm 53,85$	$289,06 \pm 34,12$
Число загострень за рік	$1,37 \pm 1,02$	0

У хворих на ХОЗЛ не було виявлено достовірного зв'язку між рівнем ААТ в крові та віком ($r = -0,19$; $p = 0,19$), а також рівнем ОФВ₁ ($r = -0,14$; $p = 0,49$).

У той же час, при проведенні кореляційного аналізу між кількістю загострень за рік та рівнем

ААТ у хворих на ХОЗЛ був виявлений сильний негативний взаємозв'язок ($r = -0,72$; $p = 0,0002$) між цими показниками (рис.). Це може свідчити про наявність тенденції до збільшення числа загострень у пацієнтів, що страждають на ХОЗЛ, з низьким рівнем ААТ в крові.



Взаємозв'язок рівня ААТ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та числом загострень на рік

Отримавши такі результати, ми вирішили проаналізувати рівень ААТ і частоту загострень у хворих на ХОЗЛ з різною тяжкістю захворювання. Відповідно до цього всі обстежені з ХОЗЛ були розділені на групи: до першої були віднесені 14 пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ I і II стадії, до другої – 13 хворих з діагнозом ХОЗЛ III та IV стадії.

Серед 14 пацієнтів першої групи було 11 чоловіків і 3 жінки, їх середній вік становив $48,52 \pm 11,41$ року. У цій групі була одна людина (7,15%), яка ніколи не курила, 6 (42,85%) пацієнтів – колишні курці і решта 7 (50%) – активні курці. Середній індекс куріння становив $37,11 \pm 21,53$ пачко/року, у цій групі середній рівень ААТ в крові становив $205,13 \pm 60,90$ мг/дл. У двох (14,29%) пацієнтів рівень ААТ був нижче норми. Середній рівень ОФВ1 становив $65,57 \pm 9,02$ % від належних. Середнє число загострень ХОЗЛ за рік становило $-0,78 \pm 0,84$.

Серед 13 пацієнтів другої групи було 12 чоловіків та 1 жінка, їх середній вік становив $44,53 \pm 12,38$ року. У цій групі 9 (69,23%) пацієнтів – це колишні курці, а 4 (30,76%) – активні курці.

Середній індекс куріння для хворих другої групи становив $46,46 \pm 27,93$. Середній рівень ААТ в крові дорівнював $172,55 \pm 40,83$ мг / дл. У 7 осіб другої групи рівень ААТ був нижче норми. Середній рівень ОФВ1 становив $40,10 \pm 9,43$ % від належних. Середня кількість загострень ХОЗЛ за рік у пацієнтів другої групи становила $1,61 \pm 0,96$.

Таким чином, обидві групи хворих були порівнянні за віком, статевим складом та стажем куріння ($p > 0,05$ для всіх показників).

Згідно з отриманими даними, можна простежити зниження рівня ААТ в крові в міру прогресування перебігу захворювання, хоча така кореляція не була достатньо достовірною ($p > 0,05$). При цьому цікаво відзначити, що середній рівень ААТ в крові в групі ХОЗЛ III і IV ($172,55 \pm 40,83$ мг / дл) був значно нижче порівняно зі здоровою групою ($289,06 \pm 34,12$ мг / дл), і така різниця була достовірною ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний негативний взаємозв'язок між кількістю загострень за рік і рівнем ААТ в обох групах.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ХОЗЛ I та II стадії рівень ААТ в сироватці крові хоча і був нижчим порівняно зі здоровими людьми, але відрізнявся від них недостовірно.
2. У групі пацієнтів із ХОЗЛ III і IV стадії виявлено достовірне розходження в рівні ААТ порівняно зі здоровими людьми.
3. Оскільки зниження рівня ААТ в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії достовірно

негативно корелювало з числом загострень, такий показник, ймовірно, можна використовувати як предиктор частоти виникнення загострень ХОЗЛ. Таким чином, вимір сироваткової концентрації ААТ у всіх хворих на ХОЗЛ має бути частиною рутинного діагностичного алгоритму. Це, можливо, дозволить призупинити швидке прогресування захворювання і зменшити кількість його загострень за рік.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Висоцький А.Г. Этиология и патогенез булезной эмфиземы легких / А.Г.Висоцкий, Н.С.Моногарова, О.В.Ярошенко // Вісник Укр. стоматол. мед. академії. – 2007. – Т. 7, вип. 1-2. – С. 24-27.
2. Перцева Т.О. Рівень α 1-антитрипсину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова., Ю.В. Віклієнко // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 98-104.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146с.
4. Цісельников Н.П. Теоретичні основи оздоровчого дихання / Н.П. Цісельников // Новосибирск / ligis.ru/librari/3424.htm /.
5. Чучаліна А.Г. Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики хронічної обструктивної хвороби легень / А.Г. Чучаліна. – 2007. – С. 96 // www.goldcopd.com /.
6. Ямкина Н.С. Некоторые факторы толерантности "злостных курильщиков" к развитию хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Ямкина // ГОУВПО "Сибир. гос. мед. ун-т // Томск, 2009. – С.158. // www.lib.ua-ru.net/diss/cont/361778.html/.
7. Alpha-1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. / I.E. Blanco, F.J. Fernández, E.Bustillo [et. al.] // Medical.
8. Blanco I. Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of α 1 antitrypsin deficiency / I.Blanco, F.Casas, R. M.Jardi Miravittles // Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42, N 12. – P.645-659. // www.pulmonology.ru/
9. Brantly M. Alpha-1-Antitrypsin: not just an anti-protease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol / Am. M. Brantly, J. Respir // Cell. Mol. Biol. – 2002. – N 27. – P.652-654.
10. Kaplan A. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Forgotten etiology / A. Kaplan, Cosentino L. // Can Fam Physician. – 2010. – Vol. 56, N 1. – P. 19-24.
11. Senn O. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants / O. Senn, E. W. Russi, M.Imboden, N. M. Probst-Hensch // ERS J. Ltd. Received – 2005. – Vol. 24, N 24.
12. Stoller J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, P.J. Barnes, H. Hollingsworth // http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PULM/1464#
13. Vidal R. Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency / R.Vidal // Am. J. Resp. Critic. Care Med. – 2003. – Vol 168. – P. 818-900.



Д.О. Микитенко¹,
О.В. Підгорна²,
О.І. Тимченко³

ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДОІМПЛАНТАЦІЙНОГО ГЕНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Клініка репродуктивної медицини «Надія»

(директор – к. мед. н., В.Д. Зукін)¹

Медико-генетичне відділення КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини»

(гол. лікар – Л. А. Журавльова)²

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології НАМН України»

(директор – д. мед. н., академік АМН України А. М. Сердюк)³

м. Київ

Ключові слова: доімплантаційна генетична діагностика, скринінг, ПЛР, FISH, порівняльна геномна гібридизація

Key words: preimplantation genetic diagnostics, screening, PCR, FISH, comparative genomic hybridization

Резюме. В работе исследованы основные методические аспекты предимплантационной генетической диагностики эмбрионов: проанализированы особенности законодательной базы стран Европы, охарактеризованы особенности использования различных объектов и методов исследования. Особое внимание уделено разделению показаний для исследования методами FISH и сравнительной геномной гибридизации. Исследовано состояние предимплантационной генетической диагностики в Украине и оценены перспективы и условия дальнейшего развития данного направления.

Summary. In present article main methodical aspects of preimplantation genetic diagnostics of the embryos are investigated: the national regulation features of the European countries are analyzed, the properties of the different testing objects and methods are characterized. Particular attention is paid to the differentiation of the indications for testing by FISH and comparative genomic hybridization methods. Modern status of the preimplantation genetic diagnostics in Ukraine is investigated, perspectives and conditions of the further development of this medical field are estimated.

Відомо, що феномен зниження фертильності, що спостерігається останніми роками в нашій державі, часто є характерним проявом більшості спадкових хвороб людини. Біологічний сенс цього явища полягає у зменшенні відтворення потомства у сім'ях зі спадковою патологією, що можна розглядати як прояв впливу еволюційно зумовленого природного добору. При зниженні тиску природного добору спостерігаються медико-соціальні наслідки: соціальна дезадаптація (інвалідність) хворих, підвищена потреба у медичному обслуговуванні та зниження тривалості життя [1].

На фоні усталених тенденцій погіршення стану репродуктивного здоров'я населення все ширшого розвитку набувають технології штучного запліднення.

Але відсутність реєстрів сімей зі спадковою патологією, незадовільна орієнтація пацієнтів і донорів сперми та яйцеклітин у своїх родах зумовлює розширення спектру методик, що застосовуються для їх обстеження при використанні таких технологій. З огляду на вищевикладене, надзвичайної актуальності набуває розвиток методів доімплантаційної діагностики (eng. PGD – preimplantation genetic diagnosis) як

єдиного методу селекції ембріонів з генетичним апаратом, що не містить патологічних змін. Він є комплексом заходів, спрямованих на дослідження генетичних структур статевих клітин чи ембріона на етапі до імплантації останнього в порожнину матки.

Використання такого підходу видається одним із дієвих механізмів боротьби з генетичною патологією.

З огляду на брак інформації у вітчизняних лікарів-генетиків щодо можливостей та алгоритмів доімплантаційної генетичної діагностики метою цієї роботи став аналіз сучасних тенденцій їх розвитку задля ширшого їх застосування в Україні.

Основи доімплантаційної генетичної діагностики були закладені ще у 1967 році, коли у науковій літературі з'явилося перше повідомлення щодо визначення статі ембріонів кролика на стадії бластоцист [11]. Однак широкі клінічні дослідження та впровадження розробок у клінічну практику були тривалий час утруднені через відсутність високочутливих та надійних молекулярних методів діагностики. І лише у 1990 р. народилась перша дитина у подружжя з Х-зчепленою патологією в анамнезі [23]. Подаль-

ший розвиток діагностичних технологій сприяв широкому впровадженню методів доїмплантаційної діагностики та зробив її невід'ємною частиною проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Пізніше, у 1997 році, з метою централізації даних та стандартизації проведення доїмплантаційних досліджень була сформована ініціативна група, яка в подальшому отримала назву PGD Consortium¹.

Показання до діагностики. Доїмплантаційну генетичну діагностику умовно можна поділити на власне діагностику та скринінг.

Власне діагностика проводиться у подружніх пар, що є носіями встановленого генного чи хромосомного дефекту.

Використання скринінгового підходу зумовлено тим, що навіть у фертильних подружніх пар близько половини випадків становлять анеуплоїдні чи мозаїчні ембріони [20] (залежно від кількості досліджених хромосом). І хоча більшість з них не імплантується або не доношується до пізніх строків вагітності, все ж існує ризик народження дитини з хромосомними аномаліями. Тому, зважаючи на зусилля, докладені пацієнтами та лікарями до досягнення вагітності, доцільно мінімізувати ризик переносу анеуплоїдного ембріона. Саме тому скринінг проводиться за умов, коли подружня пара не має встановлених порушень генетичного апарату, однак ймовірність отримання ембріона з генетичним дефектом є підвищеною.

Підсумувавши, можна звести показання до проведення доїмплантаційного генетичного дослідження до такого переліку:

- звичне невиношування вагітності;
- множинні невдалі спроби ДРТ (>2);
- непліддя невизначеного генезу;
- вік матері понад 37 років;
- чоловічий фактор непліддя;
- наявність в анамнезі вагітності чи народження дитини з хромосомною аномалією;
- носійство структурних хромосомних пербудов;
- носійство спадкової генної патології.

Об'єкт доїмплантаційного генетичного дослідження. На сьогодні існує три різні підходи до аналізу генетичного матеріалу на доїмплантаційному етапі: аналіз полярних тілець яйце-

клітини, бластомера ембріона та клітин троєктодермальної оболонки, порівняння яких наведено у таблиці 1.

З наведених у таблиці даних випливає, що вибір будь-якого об'єкта дослідження для доїмплантаційної діагностики пов'язаний з певними обмеженнями, які обов'язково мають бути взяті до уваги. Відтак, вибір має враховувати:

- особливості правового простору діяльності клініки;
- можливості ембріологічної лабораторії;
- предмет доїмплантаційної діагностики (на що саме проводиться дослідження);
- метод доїмплантаційної діагностики;
- віддаленість та технічна оснащеність цитогенетичної/молекулярно-діагностичної лабораторії;
- індивідуальні особливості ДРТ-циклу.

Особливості правового простору функціонування клініки ДРТ є, мабуть, найвагомішим чинником, під який підводяться усі інші. Законодавчі обмеження, що базуються, в першу чергу, на усталених релігійних поглядах в окремому регіоні, здатні суттєво обмежити свободу прийняття рішення.

Кожна країна має власні національні особливості регулювання сфери ДРТ, однак існують і окремі міжнародні норми. Найбільш вагомим законодавчим актом, що стосується зазначеної сфери, є Директива стосовно людських тканин та клітин (Human Tissue and Cells Directive 2004/23/EC). Вона прямо стосується людських гамет, ембріонів та ліній стовбурових клітин ембріологічного походження, висуваючи низку вимог щодо якості й безпеки процедури, питань контролю, застосування, зберігання, консервування, поширення та переміщення біологічного матеріалу між кордонами (ст. 8, 9, 25), особливо якщо такі дії пов'язані з законодавчими обмеженнями, що існують у країнах-учасниках.

Питань регулювання сфери ДРТ також опосередковано стосуються Хартія фундаментальних прав Європейського союзу та Конвенція про захист прав людини та фундаментальних свобод, Конвенція про захист прав людини та людської гідності у зв'язку з застосуванням біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) та Заключна декларація восьмого зібрання Конференції національних етичних комітетів.

Однак, відповідно до зазначених норм, кожна країна є вільною у встановленні більш жорстких законодавчих норм. Порівняльна характеристика законодавчого регулювання репродуктивних технологій в окремих європейських країнах наведена у таблиці 2.

¹ PGD Consortium – структурний підрозділ European Society of Human Reproduction and Embryology, в завдання якого входить збір, аналіз результатів доїмплантаційних досліджень в циклах ДРТ, а також уніфікація досліджень шляхом формулювання вимог, правил та протоколів.

Порівняльна характеристика об'єктів дослідження при застосуванні методів доїмплантаційної генетичної діагностики*

Об'єкт дослідження	Опис	Переваги	Обмеження
Полярні тільця (перше та друге)	Редукційні клітинні утворення, що утворюються на різних стадіях дозрівання яйцеклітини.	Полярні тільця не відіграють ролі у заплідненні та можуть бути вилучені без пошкодження яйцеклітини.	- Дослідження дає побічне уявлення про генетичний апарат яйцеклітини і не є гарантією його нормальності. - Аналіз не враховує чоловічий фактор запліднення та, отже, не є повною характеристикою майбутнього ембріона.
Бластомери	Клітини ембріона на 3 день розвитку (6-8 клітинна стадія, 3 доба). Клітини є недиференційованими та одна-дві з них можуть бути вилучені з мінімальним впливом на життєздатність ембріона.	Дослідження бластомерів дає безпосереднє уявлення про стан генетичного апарату ембріона.	- Дослідження не виключає наявності мозаїцизму у ембріона. Біопсія бластомера є потенційно негативним чинником впливу на подальший розвиток ембріона. - Не виключена можливість подальшої самокорекції ембріонів з трисомією.
Клітини трофекто-дермальної оболонки	Клітини ембріонального походження, що складають зовнішню оболонку на стадії бластоцисти (5-6 доба)	- Тестування дає безпосереднє уявлення про стан генетичного апарату ембріона, враховується можливість мозаїцизму. - Більша частина ембріонів з хромосомними аномаліями не доживають до стадії бластоцисти (природний добір), що зумовлює економічну ефективність дослідження трофектодерми.	- Дослідження трофектодерми вимагає можливості ембріологічної лабораторії вести бластоцистну культуру. - Проведення ДРТ-циклів з PGD-дослідженнями, за якими через технічні особливості результат не може бути отриманий протягом доби, вимагає консервування ембріонів та їх використання у подальших кріоциклах.

Примітка: * - складено з використанням даних, представлених у [5, 9, 10, 24, 26]

Так, у Германії функціонує закон про охорону ембріона, що забороняє дослідження як ембріона в цілому, так і окремих його клітин. Тому скринінг може проводитися лише при використанні першого та другого полярних тілець. Аналогічні обмеження встановлені і у Нідерландах.

Ірландія не має специфічного закону щодо PGD, але ембріони підпадають під захист Конституції Ірландії у розділі права ненароджених на життя. Відтак, ембріон навіть з генетичною патологією не може бути знищений. Тому PGD у цій країні не застосовується, а клініки не мають права забезпечувати доїмплантаційну діагностику для місцевих пацієнтів навіть за кордоном.

У Греції, наприклад, законом не визначена різниця між доїмплантаційною та пренатальною діагностикою.

Сполучені Штати Америки не мають федеральних законів, що безпосередньо регулюють використання методів доїмплантаційної діаг-

ностики, однак окремими штатами встановлені власні обмеження.

Не має законодавчих обмежень і Україна. Наша держава характеризується незрілістю законодавчої бази, темпи формування якої суттєво відстають від сучасних тенденцій розвитку медичної науки. Зауваживши на те, що рівень медичних послуг та оснащеність більшості вітчизняних репродуктивних клінік не поступається міжнародному при більш низькій вартості послуг, це забезпечує Україні гідне місце на міжнародному ринку «медичного туризму» та відкриває додаткові можливості для розвитку технологій доїмплантаційної діагностики й удосконалення показань до їх застосування.

Застосування методів доїмплантаційної генетичної діагностики. Сучасні можливості молекулярної діагностики зумовили використання високочутливих методів доїмплантаційного генетичного дослідження, в основу яких покладене явище гібридизації нуклеїнових

кислот. Їх можна розділити на три основні групи: методи, засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-методи), флуорисцентній гібридизації *in situ*

(FISH) та геномній гібридизації. Особливості їх призначення можна розглянути за даними таблиці 3.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика національного регулювання репродуктивних технологій*

Країна	Пренатальна діагностика	Доїмплантаційна діагностика
Бельгія	Дозволена	Дозволена, без специфічних обмежень
Велика Британія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволена лише при визначених станах та за умови отримання дозволу Комітету з запліднення та ембріології. Вимагає ліцензування. Є предметом контролю відповідних служб.
Німеччина	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонена, за винятком дослідження полярних тілець
Греція	Дозволена	Дозволена, законодавчо врегульована
Ірландія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонена
Іспанія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволена лише при визначених станах за умови високого ризику генетичної патології
Італія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонена, за винятком дослідження полярних тілець
Нідерланди	Дозволена, законодавчо врегульована	Дозволена, законодавчо врегульована
Російська федерація	Дозволена, законодавчо не врегульована	Законодавчо не врегульована
Словаччина	Дозволена, не врегульована (існують лише рекомендації)	Дозволена, законодавчо не врегульована
Україна	Дозволена, законодавчо не врегульована	Законодавчо не врегульована
Франція	Дозволена, законодавчо врегульована	Дозволена лише при визначених станах, врегульована, потребує ліцензування
Чехія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволена лише при визначених станах за умови високого ризику генетичної патології
Швейцарія	Дозволена, законодавчо врегульована. Можливе визначення характеристик плоду, які безпосередньо не впливають на його стан. Визначення статі заборонене	Заборонена, за винятком дослідження полярних тілець

Примітка: * - складено з використанням даних [19, 25]

Кожен з наведених методів заснований на детекції унікальних послідовностей ДНК, однак низка методичних особливостей зумовлює певну унікальність застосування кожного з них.

Так, доїмплантаційна ПЛР-діагностика хоч і має широкі діагностичні можливості, однак, як впливає з даних наведеної таблиці, коло показань до її застосування досить вузьке – дослідження окремих генів. Це пов'язано з обмеженою

кількістю регіонів, що можуть бути досліджені, неможливістю виключення хромосомних анеуплоїдій, поліплоїдій, а також явища «випадіння алелю». Зазначене обмежує її застосування, наприклад, для селекції ембріонів за статтю, оскільки на анеуплоїдію за статевими хромосомами припадає близько половини випадків.

Відповідно до звітів PGD Consortium, за період 1997 – 2008 рр. акредитованими членами

було проведено 4763 цикли з використанням ПЛР-діагностики, що становить близько 18% усіх доїмплантаційних досліджень. З них 4578 – власне доїмплантаційна діагностика, лише 182 – селекція ембріонів за статтю та 3 – доїмплантаційний хромосомний скринінг [14].

Світові тенденції використання ПЛР у доїмплантаційній діагностиці характеризуються поступовим зростанням її застосування і за 2008 рік це становило 25,3% усіх доїмплантаційних досліджень [12, 13, 14, 15, 18].

Таблиця 3

Застосування методів генетичного дослідження для доїмплантаційної генетичної діагностики

Група методів	Приклади	Показання
Засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-діагностика)	класична ПЛР ПЛР в режимі реального часу Секвенування Фрагментарний аналіз Мінісеквенування та мас-спектрометрія	Діагностика моногенної патології Селекція ембріона за HLA-генотипом Селекція ембріона за резус-чинником
FISH-методи	FISH-аналіз	Обмежений хромосомний скринінг Збалансовані хромосомні перебудови у батьків Певні випадки незбалансованих хромосомних перебудов Селекція ембріона за статтю
Геномна гібридизація	Порівняльна геномна гібридизація	Скринінг всього генома Хромосомні перебудови у батьків Багаторазові невдалі спроби ДРТ Звичне невиношування вагітності при ембріонах, нормальних за каріотипом

FISH-діагностика є найпоширенішим методом доїмплантаційної діагностики. Оптимізуючи набір FISH-зондів, можна візуалізувати як конкретний регіон хромосоми, так і всю хромосому, або навіть весь геном. Однак обмежене коло флуорохромів не дозволяє зробити цей метод універсальним – кожен рівень візуалізації має специфічні для нього обмеження: неможливість детекції внутрішньохромосомних порушень у межах одного кольорового бенду та в немічених ділянках.

На сьогодні оптимум технічних можливостей методу дозволяє проведення доїмплантаційного скринінгу ембріонів за обмеженою кількістю хромосом (до 12). Як правило, до цього переліку обов'язково входять 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22 пари хромосом, а також X та Y, що дозволяє виявляти близько 70-72% усіх випадків анеуплоїдій [21].

Станом на кінець 2008 року членами PGD Consortium було проведено 21829 ДРТ циклів із застосуванням доїмплантаційної FISH-діагностики [14], що становило близько 82% випадків доїмплантаційних досліджень.

Новою сходинкою розвитку доїмплантаційної діагностики стала імплантација у практику

наукових доробок з порівняльної геномної гібридизації. Метод дозволяє проводити одномоментний скринінг всього генома на предмет анеуплоїдій, а також надавати кількісну характеристику окремих ділянок хромосом [4]. Зазначені можливості сприяли розширенню діагностичних можливостей, підвищенню точності висновків та швидкому прийняттю методу на озброєння ДРТ-клініками. Через його відносну молодість світова статистика ще відсутня. Але окремі результати вже представлені у міжнародній науковій літературі [8, 16, 17, 22, 27].

Переваги та недоліки кожного з методів зведено у таблиці 4.

Як впливає з аналізу даних, наведених у таблицях 3 та 4, FISH-метод та порівняльна геномна гібридизація мають багато спільних рис, а отже, й показань. З певного погляду, геномну гібридизацію можна представити у вигляді множинної FISH-діагностики, з чим, власне, і пов'язані її обмеження. Відтак, вважається за необхідне розвести показання для доїмплантаційного генетичного дослідження за допомогою FISH-методу та порівняльної геномної гібридизації, що і представлено у таблиці 5.

Таблиця 4

Порівняльна характеристика методів доімплантаційної діагностики

Метод	Переваги	Технічні обмеження
Методи, засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-діагностика)	Детекція унікальних послідовностей ДНК	Можливість «випадіння алелю». Обмеження діагностики певним регіоном. Неможливість детекції анеупloidій, поліплоїдій. Використання технологій ампліфікації всього геному вносить додаткові помилки.
FISH-методи	Детекція унікальних послідовностей ДНК Можливість візуалізації окремих хромосом чи всього генома	Обмежена кількість флуорохромів. Неможливість детекції внутрішньохромосомних дефектів в межах одного кольорового бенду чи в немічених ділянках. Накладання сигналів. Розщеплення сигналів. Низька ефективність гібридизації. Порушення процесу фіксації клітин. Необхідність використання індивідуальних зондів (у носіїв хромосомних перебудов).
Геномна гібридизація	Детекція унікальних послідовностей ДНК (кількісна) Скринінг всього генома	Роздільна здатність від 0,7 млн. пар основ. Неможливість детекції збалансованих хромосомних перебудов. Обмежена здатність детекції поліплоїдій, мозаїцизму. Висока чутливість до якості вихідного матеріалу. Неоднорідність ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього генома. Зниження величини встановлених відхилень (= достовірності порушень).

На тлі зазначеного вище доцільним є акцентувати увагу на доцільності проведення доімплантаційного дослідження парам-носіям хромосомних перебудов методом порівняльної геномної гібридизації як єдиним на сьогодні методом, що дозволяє скринувати одночасно весь геном на предмет незбалансованих хромосомних аберацій. Зазначений факт є надзвичайно важливим, оскільки носії хромосомних перебудов явно мають

підвищений рівень хромосомної нестабільності, що зумовлює підвищену частоту виникнення анеупloidій ембріонів за хромосомами, що не залучені до батьківської хромосомної перебудови. Так, за даними [16], які досліджували ембріони у носіїв хромосомних аберацій, сумарно у 56,2% ембріонів були встановлені аберації хромосом, не пов'язані з батьківською перебудовою (рис. 1).

Таблиця 5

Показання до застосування окремих методів доімплантаційного генетичного дослідження

FISH-діагностика	Порівняльна геномна гібридизація
ДОІМПЛАНТАЦІЙНИЙ СКРИНІНГ Скринінг анеупloidій	
Обмежений скринінг анеупloidії (за 9-12 хромосомами)	Скринінг всього генома у випадку: множинних невдалих спроб ДРТ, звичного невиношування вагітності, при нормальних за каріотипом ембріонах, чоловічого фактора непліддя, наявності в анамнезі дитини з вродженою аномалією.
Селекція ембріонів за статтю	
ДОІМПЛАНТАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА у випадку хромосомних перебудов у батьків	
очікуваний мінімальний розмір незбалансованого порушення(в залежності від локалізації)	
до 2-5 млн. пар нукл. основ (залежно від локалізації)	понад 2-5 млн. пар нукл. основ (залежно від локалізації)

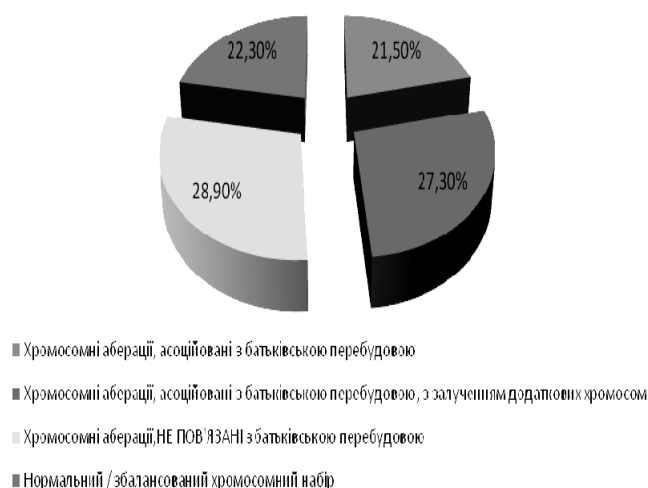


Рис. 1. Розподіл ембріонів у носіїв хромосомних аберацій (наведено за [16])

Таким чином, при проведенні доїмплантаційної діагностики FISH-методом у таких пацієнтів принаймні 28,9% ембріонів з анеуплоїдією за хромосомами, не пов'язаними з батьківською перебудовою, можуть бути пропущені як «нормальні». Наведене є переконливим аргументом на користь аналізу ембріонів в аналогічних випадках методом порівняльної геномної гібридизації, що вже було нами попередньо висвітлено [4].

Сучасний стан доїмплантаційної генетичної діагностики в Україні

Світові реалії доїмплантаційної діагностики характеризуються невинним розвитком технологічних та діагностичних можливостей, що дозволяє невинно підвищувати якість, точність діагностики та підвищує частку успішного запліднення й виношування вагітності в циклах ДРТ.

FISH-діагностика (рис. 2) традиційно є найуживанішою і використовується в абсолютній більшості обстежень пацієнтів в Україні. Однак проводиться вона лише у кількох медичних центрах ДРТ. Через це вузькому колу спеціалістів, що працюють у цій галузі, успішно вдається дотримуватись існуючих світових рекомендацій і вимог щодо проведення такого аналізу, забезпечуючи результативність ДРТ циклів у межах загальноєвропейських показників.

При цьому офіційна статистика щодо частоти та результатів застосування доїмплантаційної FISH-діагностики в Україні на сьогодні відсутня.

Складнішою є ситуація з іншими видами досліджень, що дозволяють діагностувати моногенну патологію та проводити скринінг всього генома ембріона.

У переліку моногенної патології, щодо якої у світі проводяться доїмплантаційні дослідження методом ПЛР, перші місця посідають муковісцидоз, бета-таласемія, серповидно-клітинна анемія, міодистрофія Дюшена та Беккера, гемофілія, синдром Мартіна-Белла (синдром ламкої Х-хромосоми) та селекція ембріонів за HLA-сумісністю.

На жаль, доїмплантаційна ПЛР-діагностика в Україні не є широкоживаною, навіть з огляду на широкодоступні дані щодо поширеності наведених вище патологічних станів. Діагностика на сьогодні проводиться в одному медичному центрі – Клініці репродуктивної медицини «Надія» у кількості лише декілька (!) циклів на рік у зв'язку з відсутністю направлення пацієнтів лікарями-генетиками на такий вид дослідження як один з методів народження здорового потомства у носіїв генної патології.

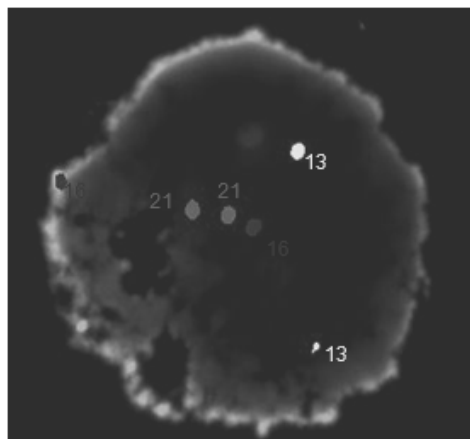


Рис. 2. Доїмплантаційна генетична діагностика FISH-методом. Бластомер (3 доба)

Порівняльна геномна гібридизація є новим методом діагностики та знаходиться лише на початкових етапах свого впровадження, тож і достовірної світової статистики свого застосування ще не має. При цьому ціла низка відомих центрів, що спеціалізуються на застосуванні методів доїмплантаційної діагностики, вже застосовує його у клінічній практиці. А в науковій літературі вже з'явилися перші повідомлення про народження дітей при використанні зазначеного методу [6, 16, 22]. В Україні доїмплантаційні обстеження пацієнтів з використанням методу порівняльної геномної гібридизації наразі проводяться також виключно на базі Клініки репродуктивної медицини «Надія», власні результати проведення яких наведені на рис. 3.

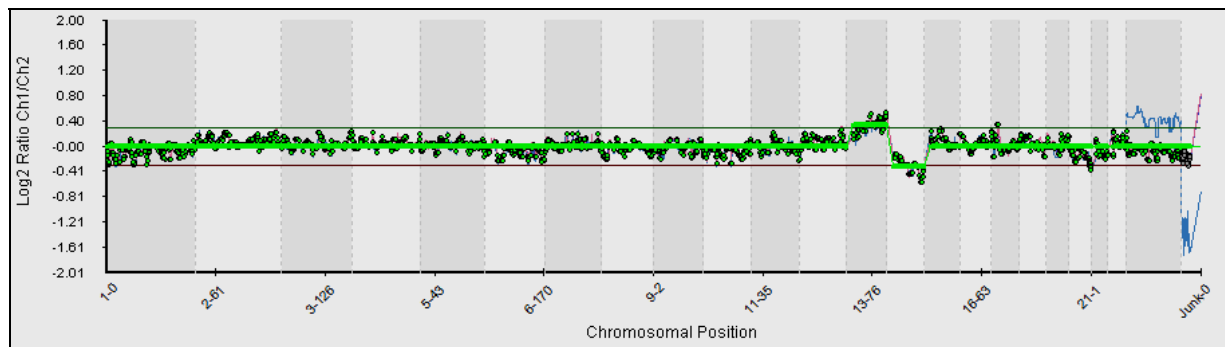


Рис. 3. Доімплантаційна генетична діагностика методом порівняльної геномної гібридації. Клітини трофобласту ембріону (5 доба). Анеуплідний ембріон з трисомією за 13 хромосомою та моносомією за 14 хромосомою

Підсумовуючи викладене, можна дійти висновку, що цей метод селекції ембріонів у нашій державі робить лише перші кроки до свого становлення. Доімплантаційна діагностика наразі зосереджена у кількох медичних центрах ДРТ та є переважно діагностикою статі ембріону та обмеженим хромосомним скринінгом на наявність анеупloidій.

Варто зазначити, що перспективи подальшого розвитку діагностичних технологій на доімплантаційному етапі є достатньо ґрунтовними. Це пояснюється поширенням генетично зумовленої патології та зростанням неплідності населення, з іншої – недоступністю такого виду спеціалізованої медичної допомоги через фінансовий чинник та нерозвиненість інфраструктури центрів ДРТ. Так, за орієнтовними розрахунками (виходячи з обґрунтованої кількості 1500 циклів на 1 млн населення на рік [7]), сучасні потреби населення України в ДРТ становлять близько 70 тисяч циклів на рік [2], при тому, що фактичний ринок є значно вужчим. Зокрема, за доступними даними офіційної статистики, у 2008 було розпочато всього 10982 цикли з застосуванням ДРТ [3].

При цьому, як вже було зазначено, відсутність офіційних статистичних даних щодо застосування доімплантаційної FISH-діагностики зумовлює недоступність даних щодо затребуваності цих досліджень у нашій державі. А слабка структурованість існуючих статистичних звітів унеможливує проведення таких розрахунків. Спроба ж проведення такої оцінки шляхом порівняння національного ринку послуг ДРТ зі світовим є недоцільною через те, що, по-перше, кожна країна має власні обмеження та стандарти проведення цих досліджень, а, по-друге, світовий ринок послуг ДРТ характеризується суттєво більшою структурованістю, порівняно з українським, тому, як правило, доімплантаційні генетичні до-

слідження там проводяться спеціалізованими центрами чи лабораторіями, до яких направляють біологічний матеріал репродуктивні клініки.

Відтак, вважали доцільним частково заповнити вакуум вітчизняного інформаційного простору. Базуючись на тому, що носійство структурних хромосомних перебудов є абсолютним показанням до проведення доімплантаційного генетичного дослідження, можна провести орієнтовні розрахунки. Так, за власними даними медико-генетичного відділення КЗ КОР «Київського обласного центру охорони здоров'я матері і дитини», за період 2008-2010 рр. з питань подальшого дітонародження було проконсультовано 748 подружніх пар з репродуктивними розладами різних типів та 47 подружніх пар, в анамнезі яких є діти з вродженими вадами розвитку та з хромосомною патологією, що загалом становило 795 пар. При цьому виявлено 21 випадок хромосомних аномалій (19 та 2 відповідно), що становило приблизно 2,6% і є обґрунтованою нижньою межею необхідної частки застосування доімплантаційних досліджень. При апроксимації на фактичну кількість ДРТ-циклів та розрахункові потреби населення України в ДРТ (див. вище), матимемо таке: в Україні наразі має проводитись близько 290 доімплантаційних досліджень на рік. Однак, оскільки доімплантаційна діагностика в Україні зосереджена лише у кількох медичних центрах ДРТ, можна стверджувати, що фактична кількість проведених обстежень є меншою. Між тим, потреба у таких обстеженнях дорівнює близько 1850 випадків.

ПІДСУМОК

Доімплантаційна генетична діагностика на сьогодні є єдиним способом виявлення генетичної патології ембріона. Використання такого

підходу дозволяє підвищити результативність циклів допоміжних репродуктивних технологій, знизити рівень репродуктивних втрат під час вагітності та ймовірність народження дитини з порушеннями генетичного апарату. Особливості її застосування в окремих країнах пов'язані зі встановленими рамками конкретного соціального простору, щодо доцільності якого можуть дискутувати лише його громадяни. Україна, володіючи технічним оснащенням світового рівня та поки не є обмеженою законодавчим регулюванням, має низку переваг щодо подальшого розвитку діагностичних технологій. Використавши таку перевагу, вона має усі шанси стати потужним центром «репродуктивного туризму».

Разом тим, кожен метод, що використовується з цією метою, має свої показання. Надання сліпої переваги котромусь із них призводить до поляризації діагностичної технології та обмеженого доступу до медичної допомоги подружніх пар, що її потребують, зокрема, носіїв моногенної патології, хромосомних перебудов чи при нез'ясованих причинах непліддя.

Можливо, корінь таких недоліків криється у відсутності системного розвитку теоретичних і практичних проблем медичної генетики в країні, що зумовлено відсутністю спеціальної державної програми. Звідси витікає: а) необізнаність генетиків з сучасними принципами ведення пацієнтів з генетичною патологією й методами селекції ембріонів; б) нерозвиненість закладів молекулярної діагностики в країні; в) недостатня кількість спеціалістів з доїмплантаційної діагностики та брак у них досвіду; г) незатребуваність доїмплантаційної діагностики як медичної послуги.

Саме тому, задля реалізації своїх основних функцій, ефективне функціонування репродуктивних технологій вимагає: створення державної цільової програми, мета якої полягала б у розвитку фундаментальних і прикладних проблем медичної генетики. У межах такої програми доцільні: а) запровадження загальнодержавних реєстрів репродуктивних втрат і неплідних подружніх пар, б) розширення спектру обстежень донорів статевих клітин; в) структуризація ринку доїмплантаційної діагностики як медичної послуги з відкриттям відповідного центру, що спеціалізувався б на такому виді досліджень. Існуюча на сьогодні роз'єднаність клінік унеможлиблює запровадження окремих видів досліджень через обмежений потік пацієнтів, що породжує брак досвіду спеціалістів й економічну недоцільність таких обстежень внаслідок високої вартості обладнання та витратних матеріалів.

Уявляється також, що прийняття законопроектів щодо загальнодержавного медичного страхування (які вже не перший рік знаходяться на розгляді Верховної Ради) і подальше впровадження страхової медицини будуть сприяти розвитку допоміжних репродуктивних технологій, оскільки покриватимуться пов'язані з ними витрати.

Реалізація зазначених пропозицій забезпечить більшу доступність такого виду медичної допомоги, а, відтак, сприятиме зниженню рівня непліддя та зумовить покращення діагностики вроджених та спадкових хвороб і призведе до зниження народження дітей з генетично зумовленою патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Геотар-Мед, 2006. – 480с.
2. Жуматий А. Репродуктивное гостеприимство [Електронний ресурс] / А. Жуматий // Публикации IRTSA. – 2010. – Режим доступу: <http://www.irtsa.com.ua/ru/publications>.
3. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. – К.: МОЗ України, 2011. – 23 с.
4. Микитенко Д.О. Порівняльна геномна гібридизація: новий стандарт діагностики в репродуктивній медицині / Д.О. Микитенко, В. Д. Зукін // Здоров'я жінчини. – 2010. – №9 (55). – С. 183-187.
5. Aberrant behavior of mouse embryo development after blastomere biopsy as observed through time-lapse cinematography / T. Ugajin, Y. Terada, H. Hasegawa [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93, N 8. – P. 2723-2728.
6. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage / W. B. Schoolcraft, E. Fragouli, J. Stevens [et al.] // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94, N 5. – P. 1700-1706.
7. Collins J.A. An international survey of the health economics of IVF and ICSI / J.A. Collins // Hum. Reprod. Update. – 2002. – Vol.8, N. 3. – P. 265-277.
8. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure / E. Fragouli, M. Katz-Jaffe, S. Alfarawati [et al.] // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94, N 3. – P. 875-887.

9. Different embryonic development after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis, observed by time-lapse imaging / Y. Tereda, T. Ugajin, H. Hasegawa [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, N 4. – P. 1470-1471.
10. Does blastomere biopsy in preimplantation genetic diagnosis affect early serum β -hCG levels? / Y. J. Cho, J. Y. Kim, I. O. Song [et al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 31-36.
11. Edwards R.G. Sexing of live rabbit blastocysts / R. G. Edwards, R. L. Gardner // *Nature.* – 1967. – Vol. 214. – P. 567-577.
12. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004 / K. D. Sermon, A. Michiels, G. Harton [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 2. – P. 323-336.
13. ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006 / V. Goossens, G. Harton, C. Moutou [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, N 12. – P. 2629-2645.
14. ESHRE PGD consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy followup to October 2008 / J. C. Harper, E. Coonen, M. De Rycke [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, N 11. – P. 2685-2707.
15. Goossens V. ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007 // V. Goossens, G. Harton, C. Moutou [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, N 8. – P. 1786-1810.
16. First births after preimplantation genetic diagnosis of structural chromosome abnormalities using comparative genomic hybridization and microarray analysis / S. Alfarawati, E. Fragouli, P. Colls, D. Wells // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 6. – P. 1560-1574.
17. First clinical application of comparative genomic hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy / D. Wells, T. Escudero, B. Levy [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 78, N 3. – P. 543-549.
18. Harper J.C. ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005 / J.C. Harper, C. de Die-Smulders, V. Goossens // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 741-755.
19. Legal aspects of PGD Licensing [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.hfea.gov.uk/docs/SCAG_ELC_Annex_A_June05.pdf.
20. Multicolour FISH detects frequent chromosomal mosaicism and chaotic division in normal preimplantation embryos from fertile patients / J. D. Delhanty, J. C. Harper, A. Ao [et al.] // *Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 99, N 6. – P. 755-760.
21. Munné S. Technology requirements for preimplantation genetic diagnosis to improve assisted reproduction outcomes / S. Munné, D. Wells, J. Cohen // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 2. – P. 408-430.
22. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization / F. Fiorentino, L. Spizzichino, S. Bono [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 7. – P. 1925-1935.
23. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification / A.H. Handyside, E.H. Kontogianni, K. Hardy, R. M. L. Winston // *Nature.* – 1990. – Vol. 344. – P. 768-770.
24. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential / S. Barbash-Hazan, T. Frumkin, M. Malcov [et al.] // *Fertility Sterility.* – 2009. – Vol. 92, N 3. – P. 890-896.
25. Preimplantation Genetic Diagnosis in Europe / A. Corveleyn, E. Zika, M. Morris [et al.] // *Eur. Communities.* – 2007. – Vol. 114. – P. 57-75.
26. Self-correction of chromosomally abnormal embryos in culture and implications for stem cell production / S. Munné, E. Velilla, P. Colls [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84, N 5. – P. 1328-1334.
27. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos / C. Gutiérrez-Mateo, P. Colls, J. Sánchez-García [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 3. – P. 953-958.



І.М. Волошина

ПЛАЗМОВИЙ ВМІСТ ТКАНИННИХ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб №2
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Візір)

Ключевые слова: гіпертонічна хвороба, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$, металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїназ I типу

Key words: hypertension, transforming growth factor- $\beta 1$, metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases type I

Резюме. Проведено определение плазменного содержания и взаимосвязь трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), металопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металопротеиназ I типа (ТИМП-1) у 70 пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии. Для определения взаимосвязи между тканевыми биомаркерами, возрастом пациентов, уровнем АД и степенью поражения органов-мишеней (индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной интимомедиального сегмента общих сонных артерий, наличием атером) был проведен корреляционный анализ. Установлено, что плазменное содержание тканевых биомаркеров значительно повышено у больных ГБ по сравнению с нормотензивными лицами. При II стадии ГБ отмечено достоверное повышение уровней ТФР- $\beta 1$ и ТИМП-1, между которыми существует прямая корреляционная взаимосвязь. При III стадии ГБ у лиц, перенесших ишемический инсульт, в процессах ремоделирования сердца и сосудов наиболее активно участвуют ММП-9 и ТФР- $\beta 1$.

Summary. The estimation of the plasma content and relationship of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type I (TIMP-1) in 70 patients with essential hypertension (EH) stage II-III was done. Cross-correlation analysis was done with purpose to reveal the possible relationship between tissue biomarkers, age of patients, blood pressure and severity of target organ-damaging (index of left ventricle mass myocardium, carotid intima-media thickness, presence of atheromas). It was established that the plasma content of tissue biomarkers was significantly increased in all hypertensive patients compared with normotensive individuals. In hypertensive patients without stroke the levels of TGF- $\beta 1$ and TIMP-1 were significantly higher than in control group and a direct correlation between these biomarkers was observed. In hypertensive patients who had ischemic stroke in anamnesis in the process of heart and vessels remodeling MMP-9 and TGF- $\beta 1$ are involved the most actively

Невід'ємну складову прогресування гіпертонічної хвороби (ГХ) становить серцево-судинне ремоделювання [2, 11, 14]. Важливими патогенетичними механізмами, що лежать в основі ремоделювання, є порушення процесів, які регулюють обмін колагену в екстрацелюлярному матриксі. За останній час було проведено багато досліджень, в яких вивчалась роль різних тканинних біомаркерів та їх значення в безперервності процесів розпаду та синтезу міжклітинного матриксу. Основними представниками сімейства біомаркерів, які асоційовані з регуляцією гомеостазу екстрацелюлярного матриксу, є фактори росту, що впливають на процеси проліферації, диференціювання клітин та синтезу білка; матриксні металопротеїнази, які спричиняють деградацію колагену; тканинні інгібітори металопротеїназ, що пригнічують

активність металопротеїназ; проколагенові пептиди, асоційовані з безпосереднім обміном екстрацелюлярного колагену [14].

Трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) є мультифункціональним цитокіном, який секретується більшістю клітин та здійснює комплексний вплив, діє як позитивний та негативний регулятор клітинної проліферації: стимулює ріст клітин мезенхімального походження, а на інший тип клітин діє як інгібітор росту, включно з епітеліальними та ендотеліальними клітинами [13, 15]. У випадку пошкодження будь-де ТФР- $\beta 1$ спричиняє репаративну дію, а у випадку ГХ – стимулює розвиток фіброзного процесу як наслідок надмірного навантаження на судинну стінку. В експерименті на моделі трансгенних мишей зі збільшеною експресією ТФР- $\beta 1$ спостерігалось значне збільшення маси міокарда.

Вміст колагену 1 типу був у 1,7 разу вище, ніж у контрольній групі. Активність інтерстиціальної колагенази у трансгенних мишей була зменшена на 91%, а експресія мРНК – на 75%. Рівні синтезу та експресії желатиназ металопротеїнази-2 та металопротеїнази-9 (ММП-9) в цих умовах не змінювались, а тканинний інгібітор металопротеїнази 1 типу (ТІМП-1) був підвищений у 2,5 разу. Таким чином, було показано, що ТФР- β 1 спричиняє фіброз міокарда [13]. У дослідженні Schultz J.E.J. та співавт. (2002) була показана наявність прямої кореляції ТФР- β 1 з артеріальним тиском (АТ) та висунуто думку про те, що цей цитокін безпосередньо сприяє вазопресорним ефектам ангіотензину II [15]. З цим, вочевидь, пов'язані дані клінічних спостережень про взаємозв'язок підвищених рівнів ТФР- β 1 з кардіоваскулярними та ренальними ушкодженнями у хворих на гіпертензію.

У комплексні процеси судинного ремоделювання при ГХ та інших патологічних станах також тісно залучені металопротеїнази-9 (ММП-9) та тканинний інгібітор металопротеїнази I типу (ТІМП-1), що підтверджується багатьма експериментальними та клінічними даними [10, 11].

Незважаючи на наявність фактичного матеріалу про роль вищезгаданих факторів у патогенетичних процесах при ГХ, дотепер актуальним залишається проведення подальшого визначення цих факторів при різних стадіях ГХ в рамках клінічних досліджень.

Мета роботи: визначити плазмовий вміст та взаємозв'язок трансформуючого фактору росту β 1, металопротеїнази-9 та тканинного інгібітору металопротеїнази I типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II-III стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 70 пацієнтів (37 чоловіків, 33 жінки) з ГХ II стадії (33 пацієнта) і ГХ III стадії (37 хворих, що перенесли ішемічний інсульт), згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [2], у віці 41 – 65 років, середній вік $54 \pm 2,7$ року. Контрольну групу склали 18 практично здорових нормотензивних пацієнтів (11 чоловіків і 8 жінок) віком 37-57 років, середній вік $50 \pm 4,2$ року.

Критерії включення хворих до дослідження: встановлений діагноз ГХ II - III стадії, наявність перенесеного ішемічного інсульту давністю більше 1 року (у випадку ГХ III), вік хворих старше 18 років, синусовий ритм серця, згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність симптоматичних артеріальних гіпертензій, маніфестна серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром в анамнезі дав-

ністю менше 6 місяців, фракція викиду лівого шлуночка $<45\%$, тяжка ниркова та печінкова недостатність.

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження з визначенням клінічного АТ, дуплексна ехокардіографія для визначення структурно - функціональних змін серця та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), дуплексне сканування екстракраніальних артерій (ЕКА) для вимірювання товщини інтима - медіального сегмента (ТІМС) загальних сонних артерій і виявлення ймовірних атером.

Клінічна характеристика обстежених осіб представлена в таблиці 1. Рівні ТФР- β 1, ММП-9 і ТІМП-1 в плазмі крові визначали імуноферментним методом (ІФА) за допомогою лабораторних наборів R&D System (США) – для ММП-9, Invitrogen (США) – для ТІМП-1 на базі центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (керівник – проф. Абрамов А.В.) [3]. Зразки крові для ІФА брали з ліктьової вени, контрлатеральної тій руці, де вимірювався АТ, вранці, натщесерце, до прийому медикаментів, у стані спокою. На момент проведення дослідження всі обстежені особи або не отримували постійної антигіпертензивної терапії, або вона була скасована за 48 годин до включення хворих у дослідження. Плазму відокремлювали методом центрифугування негайно після забору крові та заморожували при температурі -70°C до моменту проведення аналізу.

Отримані результати представляли у вигляді середньої (М), похибки середньої (m) або 95% довірчого інтервалу (ДІ). Внутрішньо- і міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою двовибіркового Т-тесту або χ^2 -тесту залежно від виду даних у межах програми StatPlus 2009. Для оцінки міри залежності між змінними даними визначали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності між показниками при відхиленні нульової гіпотези і рівні значущості $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з клінічною характеристикою, групи обстежених осіб були співставлені між собою за віком, статтю та статистично не відрізнялись за частотою серцевих скорочень. Групи хворих на ГХ були співставлені між собою за тривалістю захворювання та ступенями тяжкості АГ. Проте хворі на ГХ III стадії, що перенесли ішемічний інсульт, мали вірогідно вищий рівень клінічного систолічного АТ, тенденцію до збільшення ІММЛШ та ТІМС ЗСА.

Клінічна характеристика обстежених осіб

Показники	Хворі на ГХ (n=70)		
	1	2	3
	контрольна група (n=18)	ГХ II стадії (n=33)	ГХ II стадії (n=37)
Вік, років	50 [37-57]	51 [41-63]	56 [42-67]
Стать, % жінок	44	54,5	40,5
Тривалість ГХ, років	NA	8,1 [4,5-10,7]	10,5 [6,1-12,6]
Тяжкість АГ, I/II/III, %	NA	39/36/24	32/40/27
Рівень АТ клінічного, мм рт. ст.			
САТ	123 [118-128]	153 [149-157]*	164 [159-169]*^
ДАД	77 [74-80]	93 [92-95]*	95 [93-98]
ЧСС, уд./хв.	75 [69-81]	80 [77-85]	79 [76-88]
ІММЛШ, г/м ²	107 [96-108]	122 [115-135]*	131 [127-138]*
ТІМС ЗСА, мм	0,75 [0,6-0,8]	1,0 [0,85-1,2]*	1,2 [1,1-1,3]*

Примітки: NA – не застосовується; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ТІМС ЗСА – товщина інтимо-медіального сегменту загальної сонної артерії; * - <0,05 порівняно з контрольною групою; ^ - <0,05 порівняно з показником у групі ГХ II стадії

При аналізі плазмового вмісту тканинних біомаркерів встановлено (табл.2), що при другій стадії ГХ рівні ТІМП-1 та ТФР-β1 були достовірно підвищеними порівняно з контрольною групою, а ММП-9 статистично не відрізнявся від аналогічного показника у нормотензивних осіб.

У хворих на ГХ III стадії вміст усіх трьох

показників, що визначались, був статистично вищий за аналогічні в контрольній групі. Рівні ММП-9 та ТІМП-1 вірогідно були вищі, ніж у хворих на ГХ II стадії. Таким чином, у пацієнтів з ГХ II та III стадії були виявлені односпрямовані результати по відношенню до ТІМП-1 та ТФР-β1.

Плазмовий вміст ТФР-β1, ММП-9 та ТІМП-1 у обстежених осіб

Показники	ГХ II стадії (n=33)		ГХ III стадії (n=37)		Контрольна група (n=18)	
	М	[95% ДІ]	М	[95% ДІ]	М	[95% ДІ]
ММП-9, нг/мл	72,1	[61,6- 82,7]	125,4*^	[93,3 - 157,6]	87,8	[52,8- 92,7]
ТІМП-1, нг/мл	264,4*	[239,08-289,8]	325,9*^	[294,9- 356,9]	204,9	[172,8- 237,1]
ТФР-β1, нг/мл	266,0*	[232,8- 299,3]	212,0*	[180,6- 243,3]	125,9	[73,5- 178,2]

Примітка: * - p<0,05 порівняно з показником в контрольній групі; ^-p<0,05 – порівняно з показником у групі ГХ II стадії

Для встановлення можливого взаємозв'язку між тканинними біомаркерами, віком хворих, рівнем АТ та ступенем ураження органів – мішеней був проведений кореляційний аналіз

(табл. 3). З наведених у табл.3 даних видно, що у всіх хворих на есенціальну гіпертензію тканинні біомаркери були тісно пов'язані між собою та з іншими параметрами, що визначались.

Взаємозв'язок між плазмовими маркерами тканинні біомаркери та клініко-морфологічними показниками в обстежених пацієнтів

	ГХ II стадії (n=33)		ГХ III стадії (n=37)		Контрольна група (n=18)	
	R	p	R	p	R	p
ММП-9 vs. ТІМП-1	0,39	0,02	0,31	0,04	0,07	0,70
ТІМП-1 vs. ТФР-β1	0,36	0,04	0,34	0,04	0,13	0,06
ТФР-β1 vs. ММП-9	0,25	0,04	0,02	0,80	0,29	0,22
ММП-9 vs. САТ	0,23	0,04	0,15	0,18	0,19	0,41
ММП-9 vs. ДАТ	0,18	0,08	0,24	0,19	0,12	0,52
ММП-9 vs. вік	0,24	0,04	0,33	0,04	0,18	0,09
ММП-9 vs. ТІМС ЗСА	0,22	0,06	0,42	0,02	0,15	0,47
ММП-9 vs. ІММЛШ	0,18	0,08	0,24	0,30	0,27	0,15
ТІМП-1 vs. САТ	0,17	0,23	0,15	0,09	-0,2	0,34
ТІМП-1 vs. ДАТ	0,21	0,13	0,29	0,08	0,17	0,23
ТІМП-1 vs. вік	0,16	0,07	-0,21	0,13	0,23	0,11
ТІМП-1 vs. ТІМС ЗСА	0,24	0,04	0,26	0,06	0,23	0,06
ТІМП-1 vs. ІММЛШ	0,25	0,04	0,33	0,02	0,28	0,05
ТФР-β1 vs. САТ	0,27	0,09	0,30	0,06	0,13	0,29
ТФР-β1 vs. ДАТ	0,14	0,23	0,32	0,02	0,26	0,08
ТФР-β1 vs. вік	0,22	0,08	0,09	0,21	0,03	0,12
ТФР-β1 vs. ТІМС ЗСА	0,27	0,07	0,24	0,04	-0,12	0,51
ТФР-β1 vs. ІММЛШ	0,31	0,03	0,34	0,04	0,18	0,07

Примітки: Vs. – «проти»; R – коефіцієнт кореляції Пірсона; P – рівень значущості; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; статистично значущі результати виділені жирним шрифтом

У хворих на ГХ II стадії була виявлена пряма кореляція вмісту ММП-9 з рівнем ТІМП-1, ТФР-β1, систолічним АТ та віком. Плазмовий вміст ТІМП-1 у хворих на ГХ II стадії позитивно корелював зі ступенем ремоделювання загальних сонних артерій та ІММЛШ. У цій групі хворих був також встановлений статистично достовірний взаємозв'язок між збільшеним вмістом ТФР-β1 та ІММЛШ, тобто гіпертрофією лівого шлуночка.

У хворих на ГХ III стадії була встановлена статистично достовірна кореляція між активністю ММП-9, плазмовим рівнем ТІМП-1, а також взаємозв'язок між вмістом ферменту, віком хворих, товщиною інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії. Збільшення діастолічного АТ, товщини ІМС ЗСА та ІММЛЖ позитивно корелювало з концентрацією ТФР-β1. У контрольній групі не було виявлено будь-якого значущого взаємозв'язку між параметрами.

Таким чином, отримані дані, вочевидь, свідчать про тканинні біомаркери в ремоделюванні серця і судин та в прогресуванні гіпертонічної хвороби, що простежується за збільшенням вмісту ММП-9 та ТІМП-9 залежно від стадії захворювання. Значно збільшена концентрація ТФР-β1 у гіпертензивних хворих порівняно з контрольною групою також є відображенням активації фібротичних процесів. Саме тому можливо припустити, що активація ТІМП-1 та ТФР-β1 ініціюють гіпертрофічні та гіперпластичні процеси при ГХ на другій стадії. Цей факт підтверджує наявність прямого корелятивного взаємозв'язку вказаних факторів зі зворотними змінами органів-мішеней – гіпертрофією лівого шлуночка та потовщенням інтимо-медіального сегмента загальних сонних артерій у хворих на ГХ. У раніше проведеному дослідженні був встановлений тісний взаємозв'язок між збільшенням рівня ТІМП-1 та наявністю гіпертрофії лівого

шлуночка у хворих з гіпертензією та ознаками хронічної серцевої недостатності [14].

Спираючись на встановлений факт, що плазмовий рівень ММП-9 позитивно корелював із систолічним АТ та віком хворих, можливо припустити, що вміст цього ферменту відображає процес вікових змін та пов'язану з ним ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію. Дійсно, було показано, що при старінні збільшується співвідношення колаген/еластин за рахунок підвищеної деградації еластину та високої активності ендопептидаз, цистеїнових протеаз та металопротеїназ [9]. У ряді досліджень було показано, що рівні ММП-9, ММП-2 та активність еластази в сироватці крові були значно підвищені у хворих з ізольованою систолічною АГ, а також асоційовані з процесами судинної кальцифікації [9, 10]. Згідно з даними літератури, ММП-9, руйнуючи фібрилярні колагенові пептиди, одночасно спричиняє активацію «профібротичних» пептидів і протеїнів, а саме трансформуючого фактору росту- β , тим самим викликаючи в подальшому гіперпластичні процеси. Активність ММП-9 є нижчою, ніж, наприклад, ММП-2, тому у дослідженні не спостерігали статистичного збільшення рівня ММП-9 при ГХ II стадії порівняно з контрольною групою [9].

У хворих на ГХ III стадії, які в анамнезі мали інсульт, відбулись необоротні зміни в головному мозку – органі-мішені АГ. Зміни профілю тканинних біомаркерів відрізнялись від аналогічних у групі ГХ II стадії. По-перше, підвищений вміст усіх факторів при III стадії ГХ є відображенням прогресування хвороби. Встановлене нами в роботі збільшення вмісту ММП-9 може відображати порушення гематоенцефалічного бар'єру після мозкової катастрофи, що співпадає з даними нещодавніх досліджень [4]. По-друге, збільшений рівень ТФР- β 1, навіть через рік після ішемічного інсульту, відображає його нейропротективну репаративну дію, адже підвищена продукція цього фактору спостерігається при різноманітних мозкових ушкодженнях: інсульті, травмі, розсіяному склерозі та хворобі Альцгеймера. Усі ізоформи ТФР- β презентуються більшістю клітин головного мозку, тому при гос-

троду ушкодженні цей фактор здійснює нейропротективний загоюючий ефект [8]. При хронічних, довготривалих процесах, як у нашому спостереженні, підвищена активність ТФР- β 1 може лежати в основі розвитку фіброзу, який відбувається в масивних рубцевих гліальних змінах. В експериментальній моделі дорослих мишей хронічне підвищення ТФР- β 1 значно пригнічувало гіпокампальний нейрогенез [5, 12].

З таблиці 3 видно, що на третій стадії ГХ трансформуючий фактор росту- β 1 бере активну участь як у процесах ремоделювання серця, так і екстракраніальних судин. Цікавим виявився той факт, що на III стадії ГХ патогенетичним чинником змін загальних сонних артерій стала також ММП-9 на відміну від II стадії ГХ, коли був встановлений взаємозв'язок між ТІМС ЗСА та рівнем тканинного інгібітору металопротеїназ I типу. Подібні зміни є характерними для процесів судинного еластокальцинозу, коли спочатку на тлі високої активності еластаз, артерія дилатує, а потім активація ТФР- β 1 збільшує афінність еластину до кальцію, прискорюючи тим самим кальцифікацію судин, що показано в роботі [7]. Можливо, саме тому на третій стадії ГХ у осіб, що перенесли ішемічний інсульт, блокатори кальцієвих каналів залишаються одними з найбільш ефективних та патогенетично обґрунтованих груп антигіпертензивного лікування.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпертонічну хворобу плазмовий вміст тканинних біомаркерів є значно вищим, ніж у нормотензивних осіб.
2. При другій стадії гіпертонічної хвороби спостерігається значне підвищення рівнів трансформуючого фактору росту- β 1 та тканинного інгібітору металопротеїназ I типу, між якими встановлений прямий корелятивний взаємозв'язок.
3. При третій стадії гіпертонічної хвороби у осіб, що перенесли ішемічний інсульт, у процесах ремоделювання серця та екстракраніальних судин найбільш активну участь беруть металопротеїназа-9 та трансформуючий фактор росту- β 1.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 480с.
2. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посіб. до Національної програми профілактики

- і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
3. Хаитов Р. М. Иммунология / Р.М. Хаитов. –М. Медицина, 2000.- 432 с.
4. Blood-Brain Barrier Disruption in Humans Is Independently Associated With Increased Matrix Metal-

loproteinase-9 / T. L. Barr, L. L. Latour, K.-Y. Lee [et al.] // Stroke.-2010.-Vol. 41, N 3. – P.123-128.

5. Chronically increased transforming growth factor- β 1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice / M. S. Buckwalter, M. Yamane, B. S. Coleman [et al.] // Am. J. Pathol.-2006.-Vol.169, N 1. – P.154-164.

6. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D.M. Basalyga, D.T. Simionescu, W. Xiong [et al.] // Circulation.-2004.-Vol. 110.-P. 3480–3487.

7. Elastin-derived peptides and TGF- β 1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells / A. Simionescu, K. Philips, Vyavahare [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2005.-Vol. 334.-P. 524–532.

8. Endogenous transforming growth factor β 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS / M. Makwana, L.L. Jones, D. Cuthill [et al.] // J. Neuroscience.- 2007.-Vol. 27, N 42. – P.11201-11213.

9. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension / H.H. Dao, R. Essalihi, C. Bouvet [et al.] // Cardiovasc. Res.- 2005.-Vol. 66.-P. 307–317.

10. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic

hypertension and arterial stiffness / Yasmin, S.Wallace, C.M.McEniery [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2005.-Vol.25.-P.372–378.

11. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension: relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy / F.L. Li-Saw-Hee, E. Edmunds, A.D. Blann [et al.] // Int. J. Cardiol.- 2000.-Vol.75.-P.43–47.

12. Moon L.D. Reduction in CNS scar formation without concomitant increase in axon regeneration following treatment of adult rat brain with a combination of antibodies to TGF β 1 and β 2 / L.D. Moon, J.W. Fawcett // Eur. J. Neurosci.- 2001.-Vol.14.-P.1667-1677.

13. Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase / U. Seeland, C. Haeuseler, R. Hinrichs [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.- 2002.-Vol.32.-P.295–303.

14. Relations of Matrix Remodeling Biomarkers to Blood Pressure Progression and Incidence of Hypertension in the Community / R. Dhingra, M. Pencina, P. Schrader [et al.] // Circulation.-2009.-Vol. 119, N 8. – P. 1101-1107.

15. TGF- β 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J.E.J. Schultz, S.A.Witt, Glascock B.J. [et al.] // J. Clin. Invest.- 2002.-Vol.109.-P.787–796.



УДК 616.24-007.272-036.1-08:615.23

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна**

ОБГРУНТУВАННЯ ДОДАТКОВИХ ПОКАЗАНЬ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ БРОНХОДИЛЯТОРІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ХВОРИМ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легень, клінічні симптоми,
вентиляційна функція, якість
життя, бронходилататори
пролонгованої дії

Key words: chronic obstructive
pulmonary disease, clinical
symptoms, ventilation function,
quality of life, long acting
bronchodilators

Резюме. В статті представлені результати лікування больних хронічним обструктивним захворюванням легких холинолітиком пролонгированого действия титотропия бромидом и β_2 -агонистом пролонгированного действия формотеролом. Оценивались клинические симптомы заболевания, показатели спирометрии, показатели качества жизни больных. Продемонстрирована безопасность и клиническая эффективность применения бронходилататоров пролонгированного действия.

Summary. In the article the results of long acting cholynolytic drug tiotropium bromide and long acting β_2 -agonist formoterol applications in therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease are presented. Clinical symptoms, data of spirometry, data of quality of life were analyzed. These data demonstrate the safety and clinical efficacy of using of long acting bronchodilators.

Довготривалий клініко-функціональний моніторинг хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із ключових напрямків у веденні пацієнтів, спрямований не тільки на аналіз досягнення цілей терапії, оцінку якості життя (ЯЖ) як інтегрального показника тяжкості стану, оцінку здатності пацієнта справлятися з хворобою, контроль побічних ефектів, а й корекцію лікування за умов виникнення нових можливостей сучасної фармакотерапії [1].

Оскільки основним клінічним проявом ХОЗЛ є бронхообструкція, саме ступінь виразності обмеження бронхіальної прохідності визначає не лише стадію захворювання, а й зумовлює вибір засобів медикаментозної корекції. Бронхолітичні препарати є основою базисної симптоматичної терапії захворювання, і, незважаючи на існуючі розбіжності у механізмах дії лікарських засобів, найбільш важливою властивістю їх є розслаблення гладенької мускулатури дихальних шляхів та покращення спустошення бронхів під час дихання. Виникає під їх впливом підвищення такого спірографічного показника функції зовнішнього дихання (ФЗД) як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) може бути відносно незначним, втім це часто супроводжується більш виразними змінами легеневого об'єму та зменшенням динамічної гіперінфляції [4, 13].

Згідно з Міжнародними рекомендаціями [9], при клінічному спостереженні за хворими на ХОЗЛ необхідно зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти прогресуванню хвороби, підвищити толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, покращити їх загальний стан. Донедавна терапевтичні підходи до лікування хворих базувалися в основному на полегшенні респіраторних симптомів. Проте вже сьогодні відомо, що навіть максимально можливе усунення бронхообструкції не завжди дозволяє у повному обсязі сягнути поставленої мети.

У більшості розвинених країн світу поряд із традиційними методами оцінки стану хворих на ХОЗЛ проводиться оцінка ЯЖ пацієнтів. Крім того, доведено, що сумарний рівень цього показника, а особливо рівень його домену «активність», можуть бути маркерами виразності системного запалення у хворих на ХОЗЛ [7, 15, 18]. Саме тому застосування методик щодо оцінки ЯЖ хворих є обов'язковою умовою при апробації нових медикаментозних препаратів та методів лікування, а також при вирішенні питань щодо оптимізації режимів фармакотерапії [3, 6, 10, 14].

Щодо вибору бронходилатуючих лікарських засобів, літературні дані свідчать про ефективність у лікуванні хворих на ХОЗЛ як симпатоміметиків, так і холінолітиків, причому починаючи уже з II стадії захворювання – препаратів пролонгованої дії. Останнім часом формуються досить оптимістичні погляди фахівців на тлі результатів довгострокового застосування тіотропію броміду [8, 11, 16], серед іншого й щодо покращення ЯЖ хворих [12, 13]. Щодо β_2 -агоністів пролонгованої дії, були виявлені їхні надзвичайно важливі додаткові небронходилатуючі ефекти: інгібіція проліферації та вивільнення нейропептидів; підсилення муко-ціліарного кліренсу (МЦК), секреції сурфактанту, слизу та ліпідів; інгібіція пропотівання протеїнів плазми, вазодилатація. Саме тому β_2 -агоністи пролонгованої дії були внесені до групи лікарських засобів першої лінії як у міжнародних [9], так і у національних рекомендаціях [1]. Таким чином, нові терапевтичні напрямки при ХОЗЛ дають можливість досягнення як короткострокової мети (перш за все – зменшення проявів задишки), так і стратегічної (покращення ЯЖ хворих, уникнення тяжких наслідків – загострень, госпіталізацій).

Зважаючи на те, що суб'єктивне сприйняття хвороби, її наслідків, ефективності фармакотерапії може певним чином залежати від традиційного ставлення до лікування, **метою** роботи було обґрунтування додаткових показань до призначення бронходилататорів пролонгованої дії хворим на ХОЗЛ шляхом проведення порівняльної оцінки впливу препаратів на динаміку змін основних клініко-функціональних показників, а також показника «ЯЖ» (як інтегрального маркера тяжкості захворювання) і його доменів, зокрема домену «активність» (як інтегрального маркера виразності системного запалення). Задачами дослідження були: 1) визначення клініко-функціональної ефективності та безпечності застосування холінолітика пролонгованої дії Спіриви® (тіотропію бромід, 18 мкг/дозі) з використанням доставочного пристрою HandyHaler («Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина, «Pfizer International Inc.», США); 2) визначення клініко-функціональної ефективності та безпечності застосування β_2 -агоніста пролонгованої дії формотеролу фумарату у вигляді препарату Зафірон® (формотеролу фумарат, 12 мкг/дозі; «Adamed», Польща) або у складі комбінованого препарату Форакорт® (формотерол, 6 мкг/дозі + будесонід 200 мкг/дозі; «Cipla», Індія).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У комплексне дослідження було включено 34 хворих на ХОЗЛ віком від 50 до 78 років (середній вік – $63,3 \pm 1,19$ року), чоловіків було 26 (76,5 %), жінок – 8 (23,5 %).

Досліджувані були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшло 12 хворих віком від 50 до 78 років (середній вік – $64,3 \pm 2,3$ року; чоловіків – 6 (50,0 %), жінок – 6 (50,0 %)), котрим призначався холінолітик пролонгованої дії; за станом відношення до паління 9 (75,0 %) хворих були активними курцями на теперішній час або у минулому, тривалість тютюнопаління у них становила $39,0 \pm 3,0$ роки, індекс «пачка/рік» – $39,7 \pm 6,7$; 3 (25,0 %) хворих ніколи не палили.

До 2-ї групи увійшло 22 хворих віком від 51 до 76 років (середній вік склав $62,8 \pm 1,4$ року); чоловіків – 20 (90,9 %), жінок – 2 (9,1 %), котрі застосовували β_2 -агоніст пролонгованої дії; за станом відношення до паління 21 (95,5 %) хворий був активним курцем на теперішній час або в минулому, тривалість тютюнопаління у яких становила ($39,8 \pm 2,4$) року, індекс «пачка/рік» – $35,6 \pm 2,9$; 1 хвора (4,5 %) ніколи не палила.

Пацієнти 1-ї групи отримували холінолітик пролонгованої дії з або без інгальційного глюкокортикостероїда (ІГКС), 2-ї групи – β_2 -агоніст пролонгованої дії з або без ІГКС згідно зі стадією ХОЗЛ (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених залежно від тактики лікування

Групи обстежених	Стадія ХОЗЛ	Попереднє лікування	Призначене лікування
1 (n = 12)	II (n = 10)	Беродуал-Н®	Спірива®
	III (n = 2)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Спірива® + Беклазон-Еко
2 (n = 22)	II (n = 3)	Беродуал-Н®	Зафірон®
	III (n = 19)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Зафірон® + Беклазон-Еко або Форакорт®

Ефективність терапії оцінювали до та через 8 тижнів після включення хворих до дослідження за клініко-функціональними показниками та рівнем показника «ЯЖ» і його доменів; безпечність – за виникненням у хворих побічних ефектів лікування.

Загальноклінічні методи досліджень включали аналіз даних анамнезу, скарг на задишку (за рекомендованою для хворих на ХОЗЛ шкалою MRC) [17], кашель (за 5-бальною шкалою) та наявність, кількість і характер харкотиння [2], даних антропометричного й фізикального обстеження.

Дослідження ФЗД з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводилось методом комп'ютерної спірометрії з візуалізацією петлі «потік-об'єм» за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Вимірювання рівня показника «ЯЖ» проводилось за «Респіраторною анкетною клінікою Святого Георгія» (Sent George Respiratory Question-

naire (SGRQ)), котра складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: «симптоми», що характеризує суб'єктивну оцінку стану, зумовленого ступенем виразності ХОЗЛ, «активність», що відображає суб'єктивну оцінку ступеня обмеженості фізичної активності внаслідок ХОЗЛ, «вплив», що відповідає суб'єктивній оцінці ступеня психологічних проблем, зумовлених ХОЗЛ. Вимірювалась також «сумарна оцінка» («сума» – суб'єктивна оцінка ступеня загального дистресу) [5]. Анкета, методика та всі права на її використання в Україні були надані нам розробником – професором P.W.Jones.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій «MS Excel». Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

У 1 пацієнта, що увійшов до 1-ї групи обстежених, після інгалювання першої ж дози Спіриви® виникла досить виразна задишка, через що він був виключений із подальшого дослідження. Найбільш імовірно така реакція хворого була зумовлена індивідуальною реакцією на

механічну дію порошку. Решта хворих 1-ої групи закінчили повний курс призначеної терапії.

Щодо прийому β_2 -агоніста пролонгованої дії, усі хворі 2-ї групи закінчили повний курс лікування.

До включення до дослідження виразність кашлю та кількість харкотиння у хворих обох груп були порівнюваними ($p > 0,10$) (табл. 2, 3), у той же час рівень задишки був більш значущим

($p < 0,05$) у пацієнтів 2-ї групи. Останнє було зумовлено наявністю у цій групі більшої частини осіб ($p < 0,05$) з тяжким перебігом ХОЗЛ – III стадія захворювання. Функціональні показники у групах дослідження були порівнюваними, хоча середній рівень $ОФВ_1$ у осіб 2-ї групи мав тенденцію до зниження порівняно з показником у осіб 1-ї групи ($p = 0,085$).

Таблиця 2

Рівні клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Показники ФЗД	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
Кашель (бали)	$1,27 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,15$	$-0,64 \pm 0,15$ (від $-0,98$ до $-0,30$)**
Харкотиння (бали)	$0,91 \pm 0,21$	$0,36 \pm 0,15$	$-0,55 \pm 0,16$ (від $-0,90$ до $-0,19$)**
Задишка (бали)	$1,91 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,19$	$-0,91 \pm 0,16$ (від $-1,27$ до $-0,55$ ***)
ФЖЄЛ (% належн.)	$84,8 \pm 5,86$	$92,3 \pm 5,64$	$7,4 \pm 4,65$ (від $-2,94$ до $17,79$)
$ОФВ_1$ (% належн.)	$53,4 \pm 4,52$	$61,8 \pm 4,89$	$8,4 \pm 2,32$ (від $3,27$ до $13,59$)**
$ОФВ_1/ФЖЄЛ$	$0,53 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,05$	$0,029 \pm 0,017$ (від $-0,009$ до $0,067$)
ПОШвид. (% належн.)	$50,4 \pm 4,21$	$61,0 \pm 5,14$	$10,6 \pm 3,66$ (від $2,46$ до $18,78$)*

Примітки: * – $p < 0,05$ для зміни рівня показника; ** – $p < 0,01$ для зміни рівня показника; *** – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

Після проведених курсів лікування у хворих як 1-ї, так і 2-ї груп виразність усіх клінічних симптомів статистично достовірно зменшилась. Крім того, у хворих 1-ї групи статистично достовірно підвищились рівні $ОФВ_1$ та ПОШвид. (табл. 2) – на 15,7 та 21,0 % відповідно, а у

хворих 2-ї групи – рівні $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ (табл. 3) – на 14,1 та 11,2 % відповідно.

Рівні сумарного показника ЯЖ та його доменів до включення пацієнтів до дослідження були ідентичними в обох групах ($p > 0,10$) (табл. 4, 5).

Таблиця 3

Рівні клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ до та після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Показники ФЗД	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
Кашель (бали)	$1,41 \pm 0,18$	$0,55 \pm 0,13$	$-0,86 \pm 0,17$ (від $-1,23$ до $-0,49$ ***)
Харкотиння (бали)	$1,05 \pm 0,18$	$0,45 \pm 0,13$	$-0,59 \pm 0,18$ (від $-0,97$ до $-0,21$)**
Задишка (бали)	$2,32 \pm 0,12$	$1,64 \pm 0,21$	$-0,68 \pm 0,15$ (від $-1,00$ до $-0,36$ ***)
ФЖЄЛ (% належн.)	$78,4 \pm 3,40$	$87,2 \pm 4,63$	$8,8 \pm 2,98$ (від $2,63$ до $15,03$)**
$ОФВ_1$ (% належн.)	$43,9 \pm 2,83$	$50,1 \pm 3,81$	$6,2 \pm 2,25$ (від $1,48$ до $10,85$)*
$ОФВ_1/ФЖЄЛ$	$0,46 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,02$	$0,006 \pm 0,001$ (від $-0,017$ до $0,029$)
ПОШвид. (% належн.)	$46,2 \pm 4,02$	$52,3 \pm 6,70$	$6,1 \pm 4,51$ (від $-3,73$ до $15,91$)

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 2.

Таблиця 4

Рівні шкал показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Шкали показника «ЯЖ»	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
«симптоми»	61,7 $\pm$ 3,10	41,6 $\pm$ 4,05	-20,1 $\pm$ 4,37 (від -29,60 до -10,31)*
«активність»	53,6 $\pm$ 8,33	47,7 $\pm$ 8,03	-5,9 $\pm$ 7,30 (від -22,13 до 10,41)
«вплив»	42,4 $\pm$ 6,97	40,2 $\pm$ 6,19	-2,2 $\pm$ 6,66 (від -17,03 до 12,64)
«сума»	48,7 $\pm$ 6,13	42,8 $\pm$ 5,67	-5,9 $\pm$ 5,65 (від -18,51 до 6,67)

Примітка. * – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

Після лікування у хворих 1-ї групи статистично достовірно як за парним критерієм Стюдента (табл. 4), так і за критерієм Вілкоксона ($p < 0,01$) знизився лише рівень шкали «симптоми». Індивідуальний аналіз показав, що симптоматика суб'єктивно покращилась у всіх 11 хворих, закінчивших курс терапії Спіривою® та обстежених у динаміці; за даними самих пацієнтів фізична активність покращилась у 8 хворих

(72,7 $\pm$ 13,4 %), погіршилась – у 2 (18,2 $\pm$ 11,6 %) та суттєво не змінилась – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %); вплив захворювання на стан пацієнта зменшився у 7 (63,6 $\pm$ 14,5 %) хворих, підвищився – у 3 (27,3 $\pm$ 13,4 %) та залишився на тому ж рівні – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %); сприйняття рівня ЯЖ покращилось у 9 (81,8 $\pm$ 11,6 %) хворих, погіршилось – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %) та не змінилось – ще у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %) обстеженого.

Таблиця 5

Рівні шкал показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Шкали показника «ЯЖ»	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
«симптоми»	58,4 $\pm$ 3,96	33,7 $\pm$ 4,47	-24,7 $\pm$ 4,68 (від -34,38 до -14,92)*
«активність»	61,1 $\pm$ 3,79	44,5 $\pm$ 4,91	-16,6 $\pm$ 3,27 (від -23,40 до -9,80)*
«вплив»	37,9 $\pm$ 4,72	26,5 $\pm$ 4,44	-11,4 $\pm$ 2,56 (від -16,72 до -6,09)*
«сума»	48,3 $\pm$ 3,78	33,2 $\pm$ 4,29	-15,1 $\pm$ 2,50 (від -20,30 до -9,89)*

Примітка. * – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

У хворих на ХОЗЛ 2-ї групи після курсу лікування статистично достовірно як за парним критерієм Стюдента (табл. 5), так і за критерієм Вілкоксона ($p < 0,01$) знизились рівні як сумарного показника ЯЖ, так і усіх його доменів. За даними індивідуального аналізу симптоми погіршились лише у 1 хворого (4,6 $\pm$ 4,4 %); фізична

активність не погіршилась у жодного пацієнта, хоча у 3 з них (13,6 $\pm$ 7,3 %) залишилась без суттєвих змін; суб'єктивне сприйняття посилення негативного впливу захворювання на стан здоров'я відзначили 4 (18,2 $\pm$ 8,2 %) хворих, хоча воно було несуттєвим; дещо погіршилось сприй-

няття рівня ЯЖ лише у 2 пацієнтів ($9,1 \pm 6,1 \%$), а у 20 – покращилось ($90,9 \pm 6,1 \%$) ($p < 0,001$).

При визначенні взаємозв'язків між виразністю клінічних і функціональних симптомів та шкалами показника ЯЖ було встановлено, що у

хворих 1-ї групи лише рівень задишки статистично достовірно корелював із рівнем шкали «активність» до лікування, а також рівнем шкали «симптоми» – після лікування (табл. 6).

Таблиця 6

Взаємозв'язок між виразністю симптомів та шкалами показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Симптоми та показники ФЗД	Шкали показника «ЯЖ»			
	«симптоми»	«активність»	«вплив»	«сума»
Кашель (бали):				
- до лікування	$r = -0,015$ ($p > 0,10$)	$r = -0,218$ ($p > 0,10$)	$r = -0,263$ ($p > 0,10$)	$r = -0,244$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,341$ ($p > 0,10$)	$r = -0,303$ ($p > 0,10$)	$r = 0,042$ ($p > 0,10$)	$r = -0,060$ ($p > 0,10$)
Харкотиння (бали):				
- до лікування	$r = -0,059$ ($p > 0,10$)	$r = 0,101$ ($p > 0,10$)	$r = 0,208$ ($p > 0,10$)	$r = 0,178$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,349$ ($p > 0,10$)	$r = -0,208$ ($p > 0,10$)	$r = -0,239$ ($p > 0,10$)	$r = -0,183$ ($p > 0,10$)
Задишка (бали):				
- до лікування	$r = -0,011$ ($p > 0,10$)	$r = 0,585$ ($p < 0,05$)	$r = 0,304$ ($p > 0,10$)	$r = 0,422$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,651$ ($p < 0,05$)	$r = 0,516$ ($p > 0,10$)	$r = 0,299$ ($p > 0,10$)	$r = 0,468$ ($p > 0,10$)
ОФВ₁ (% належн.):				
- до лікування	$r = -0,253$ ($p > 0,10$)	$r = -0,503$ ($p > 0,10$)	$r = -0,492$ ($p > 0,10$)	$r = -0,514$ ($p = 0,088$)
- після лікування	$r = -0,225$ ($p > 0,10$)	$r = -0,298$ ($p > 0,10$)	$r = -0,291$ ($p > 0,10$)	$r = -0,327$ ($p > 0,10$)

Відсутність достовірності зв'язків між іншими показниками, найбільш імовірно, була зумовлена в цілому невеликою кількістю обстежених. Втім, привернуло увагу те, що після проведеного курсу лікування досить значущо посилюється зв'язок між суб'єктивним сприйняттям хворими виразності кашлю і кількістю харкотиння, з одного боку, та шкалою «симптоми» як маркера ЯЖ, з іншого. Останнє було зумовлено появою осіб з мінімальною виразністю клінічних симптомів, що дало змогу більш коректно простежити кореляційні зв'язки. Щодо функціонального показника ОФВ₁, до включення пацієнтів у дослідження він мав більш тісний зв'язок із шкалами «активність», «вплив» та «сума», аніж із шкалою «симптоми». Після лікування хворих 1-ї групи ступінь бронхообструкції (за даними рівня ОФВ₁) дещо слабше впливав на їх ЯЖ (табл. 6).

У хворих 2-ї групи до включення до дослідження були визначені взаємозв'язки між шкалою «симптоми», з одного боку, та вираз-

ністю кашлю і кількістю харкотиння, з іншого (табл. 7). При цьому якщо до лікування показник шкали «симптоми» не корелював з рівнем задишки, то після лікування був виявлений достовірний кореляційний зв'язок шкали з рівнем цього клінічного симптому.

За даними індивідуального аналізу отримані результати були зумовлені практично відсутністю до лікування низького рівня задишки у хворих 2-ої групи (рис. 1).

Після курсу терапії з включенням β_2 -агоніста пролонгованої дії (формотеролу фумарату) з'явилась велика частина хворих, які суб'єктивно оцінювали ступінь задишки значно легше (рис. 2).

Активність хворих 2-ї групи до лікування залежала лише від ступеня задишки, і на неї зовсім не впливали ані виразність кашлю, ані кількість харкотиння. Після проведеного курсу терапії на активність пацієнтів певним чином вплинули усі клінічні симптоми, хоча внесок задишки залишався превалюючим (табл. 7).

Взаємозв'язок між виразністю симптомів та шкалами показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до і після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Симптоми та показники ФЗД	Шкали показника «ЯЖ»			
	«симптоми»	«активність»	«вплив»	«сума»
Кашель (бали):				
- до лікування	$r = 0,466$ ($p < 0,05$)	$r = 0,226$ ($p > 0,10$)	$r = 0,356$ ($p > 0,10$)	$r = 0,379$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,390$ ($p = 0,073$)	$r = 0,399$ ($p = 0,066$)	$r = 0,297$ ($p > 0,10$)	$r = 0,373$ ($p = 0,087$)
Харкотиння (бали):				
- до лікування	$r = 0,534$ ($p < 0,05$)	$r = 0,216$ ($p > 0,10$)	$r = 0,428$ ($p = 0,060$)	$r = 0,439$ ($p = 0,053$)
- після лікування	$r = 0,349$ ($p > 0,10$)	$r = 0,361$ ($p > 0,10$)	$r = 0,283$ ($p > 0,10$)	$r = 0,345$ ($p > 0,10$)
Задишка (бали):				
- до лікування	$r = 0,135$ ($p > 0,10$)	$r = 0,566$ ($p < 0,01$)	$r = 0,454$ ($p < 0,05$)	$r = 0,476$ ($p < 0,05$)
- після лікування	$r = 0,531$ ($p < 0,05$)	$r = 0,735$ ($p = 0,0001$)	$r = 0,750$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,768$ ($p < 0,0001$)
ОФВ ₁ (% належн.):				
- до лікування	$r = 0,033$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,479$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,373$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,374$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = - 0,338$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,592$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,493$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,540$ ($p < 0,05$)

Взаємозв'язок шкал «вплив» і «сума» показника «ЯЖ» з клінічними симптомами був аналогічний такому щодо шкали «активність» як до, так і після лікування. Розсіювання значень

показника «сума» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії показано на рисунку 3.

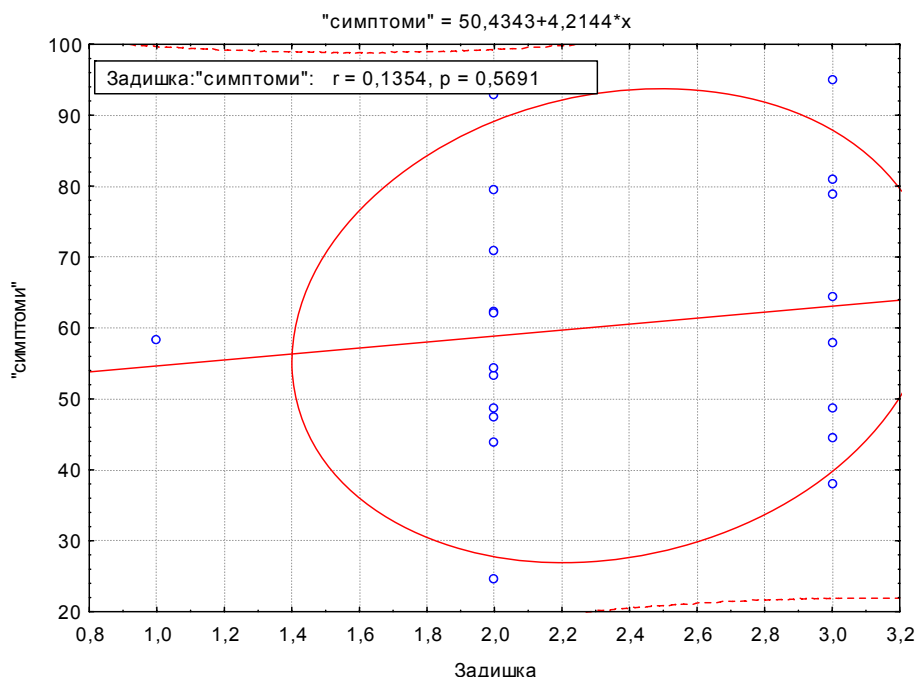


Рис. 1. Розсіювання значень показника «симптоми» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки до включення до дослідження

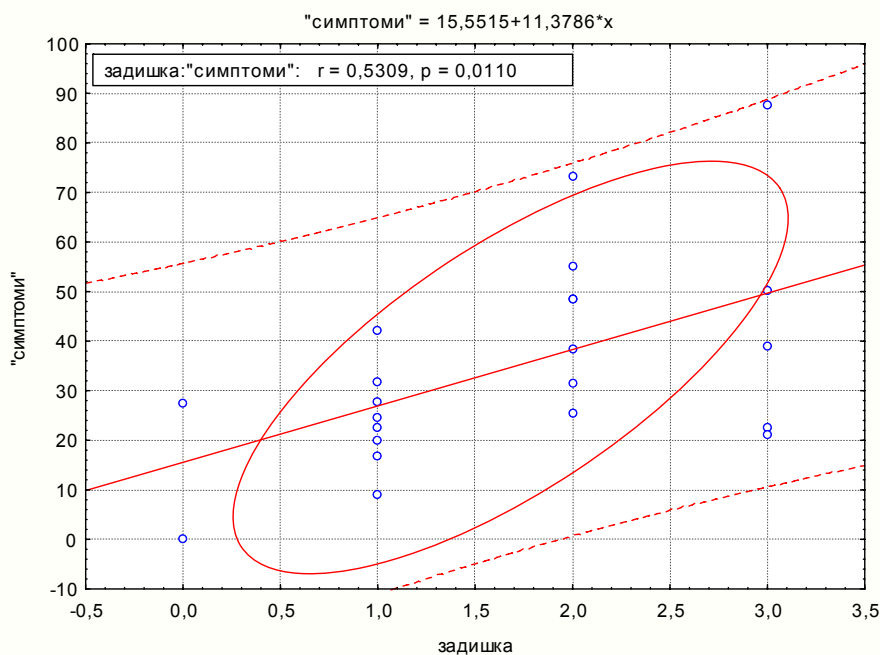


Рис. 2. Розсіювання значень показника «симптоми» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Бронходилататори пролонгованої дії в цілому добре переносилися хворими. Незважаючи на те, що 1 пацієнт, який увійшов до 1-ї групи обстежених, був достроково виключений із подальшого дослідження у зв'язку з появою досить виразної задишки після першого ж вдиху препарату, до цієї групи дослідження увійшли хворі, у яких ефективність препарату була надзвичайно високою. Так, одному пацієнту з III стадією ХОЗЛ на тлі прийому Спіриви® вдалось знизити

добову дозу ІГКС удвічі; ще одна хвора, котра періодично приймала ІГКС, відзначила кращий стан саме при прийомі Спіриви® порівняно з курсами інгаляційних стероїдів у поєднанні з короткодійними бронходилататорами.

При прийомі Форакорту® у 3 хворих (13,6 %) відзначались ознаки дисфонії, що потребувало застосування традиційних методів її профілактики: полоскання рота після інгалювання препарату, застосування спейсера.

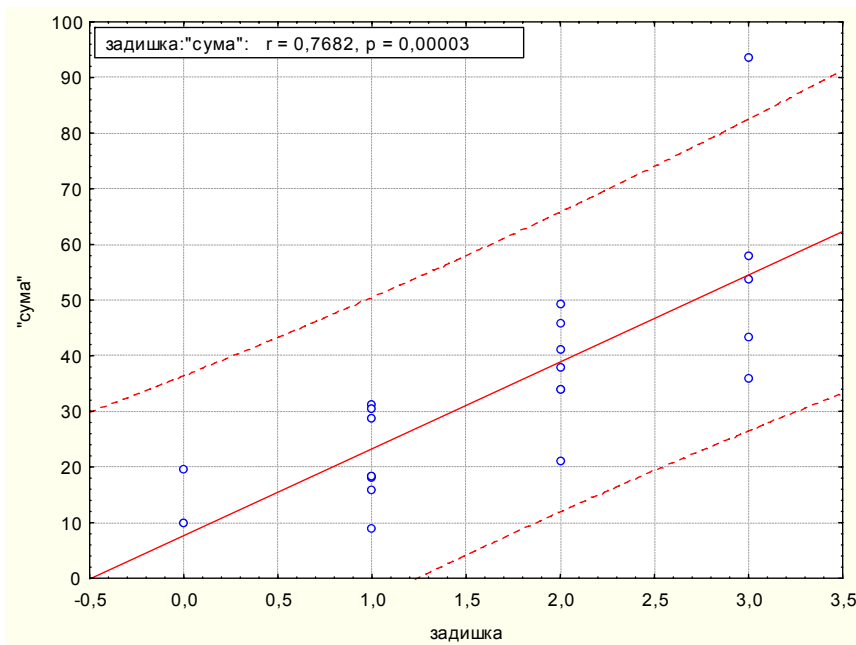


Рис. 3. Розсіювання значень показника «сума» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

ВИСНОВКИ

1. Базисна терапія хворих на ХОЗЛ з включенням бронходилататорів пролонгованої дії (тіотропію броміду та формотеролу фумарату) сприяла покращенню як клініко-функціональних показників, так і сумарного показника «ЯЖ» як інтегрального маркера тяжкості захворювання, підвищивши ефективність лікування у 81,8 % та 90,9 % хворих відповідно. При цьому виразність системного запалення за рівнем такого інтегрального маркера, як шкала «активність» показника «ЯЖ», зменшилась у переважній більшості хворих на тлі прийому бронходилататорів про-

лонгованої дії, а саме тіотропію броміду та формотеролу фумарату, – у 72,7 % та 86,4 % хворих відповідно.

2. Визначення рівня показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ дає змогу оцінити клініко-фармакологічні ефекти різних препаратів у порівняльному аспекті. Отримані дані можуть бути використані при розробці індивідуальних програм медикаментозної реабілітації хворих на ХОЗЛ як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі ведення пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
2. Савченко В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. М. Савченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–50.
3. Суховская О. А. Исследование качества жизни при заболеваниях органов дыхания / О. А. Суховская, М. М. Илькович, В. А. Игнатъев // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 96–100.
4. Швайко Л. И. Выбор оптимальной тактики бронхолитической терапии ХОЗЛ / Л. И. Швайко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 1 (55). – С. 11.
5. A self-complete measure for chronic airflow limitation – the St. George's Respiratory Questionnaire / Jones P. W. [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. – 1992. – Vol. 145. – P. 1321–1327.
6. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol / J. F. Donohue, J. A. van Noord, E. D. Bateman [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 122, No 1. – P. 47–55.
7. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // Proceedings Amer. Thoracic Society. – 2007. – Vol. 4. – P. 522–525.
8. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / D. E. O'Donnell, T. Flüge, F. Gerken [et al.] // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 832–840.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Copyright 2006 MCR VISION, Inc.
10. Health outcomes following treatment for six month with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD / V. Brusasco, R. Hodder, M. Miravittles [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 399–400.
11. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium / W. Vincken, J. A. van Noord, A. P. M. Greefhorst [et al.] // Eur. Res. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 209–216.
12. Jones P. W. Overview of health-related quality of life outcomes in pivotal tiotropium trials / P. W. Jones // Eur. Resp. Review. – 2002. – Vol. 12, N 83. – P. 73–75.
13. Kesten S. Overview of clinical outcomes in pivotal tiotropium studies / S. Kesten // Eur. Resp. Review. – 2002. – Vol. 12, N 83. – P. 71–72.
14. Mahler D. A. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD / D. A. Mahler // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 54–57.
15. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
16. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD A 13-Week Multicenter Trial / R. Casaburi, D. D. Briggs, J. F. Donohue [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 1294–1302.
17. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54, N 7. – P. 581–586.
18. Wouters, E. F. Systemic effects in COPD / E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols // Chest. – 2002. – Vol. 121, Suppl. 5. – P. 127–130.



О.В. Фесенко

ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н, проф. Т.О. Перцева*

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень*

Key words: *heart rate variability, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease*

Резюме. *Сочетание хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) приводит к их взаимному отягощению и способствует развитию нарушений сердечного ритма. Одним из пусковых механизмов является дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС). Для оптимизации тактики выбора антиаритмического препарата при лечении больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и АГ изучены и представлены показатели временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, показана взаимосвязь между усилением бронхообструктивного синдрома и нарушением вегетативного баланса, а также влияние дисбаланса ВНС на частоту аритмий и эпизодов безболевого ишемии миокарда.*

Summary. *The combination of ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to their mutual burden and contributes to the development of cardiac arrhythmias. One of the triggers is the imbalance of the vegetative nervous system (VNS). To optimize the choice of antiarrhythmic drug for the treatment of COPD patients in combination with coronary artery disease and hypertension were studied and presented data on time domain and spectral analysis of heart rate variability, showed the relationship between the increase in broncho-obstructive syndrome and disturbances of autonomic balance, and the effect of VNS on the frequency of the arrhythmias and episodes of silent myocardial ischemia.*

Актуальність теми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) становлять близько 62% у структурі захворюваності хворих старших вікових груп [4, 13]. Серед причин їх поєднання особливу увагу приділяють спільним факторам ризику [14, 19]. Так паління, низька фізична активність, артеріальна гіпертензія (АГ), обтяжена спадковість з приводу ІХС у хворих на ХОЗЛ зустрічається частіше ніж у половині випадків, а наявність АГ, надлишкової ваги тіла, супутніх вірус-індукованих захворювань сприяють більш ранньому розвитку атеросклерозу [1, 3, 19].

На теперішній час відомо, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ асоціюється з високою частотою порушень ритму серця [12, 16]. Пусковими механізмами порушень серцевого ритму вважають дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС), зміну щільності β-адренорецепторів

та холінорецепторів бронхіально-судинної системи, гіпоксію, тривалість прийому бронхолітиків та β-адреноблокаторів, наявність зон асинергії міокарда та його гіперзбудливість [4, 8].

Дослідження останніх років свідчать про те, що існує достовірний зв'язок між станом вегетативної нервової регуляції та смертністю від серцево-судинних причин, особливо це стосується раптової смерті [7]. Вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою моніторингування дозволяє встановити вплив на діяльність серця різних відділів ВНС – симпатичного та парасимпатичного [5]. Зміни ВНС при розвитку ІХС та АГ вивчені достатньо добре та виражаються в зниженні загальної ВСР та в змінах спектральних характеристик в бік переважання дуже повільних коливань (VLF>60%) [5, 15].

У той же час вегетативна нервова система відіграє суттєву роль і в регуляції бронхіальної

прохідності. Системний характер вегетативної регуляції дозволяє використовувати даний метод для оцінки бронхіальної обструкції. Раніше було встановлено зв'язок між ВСР, з одного боку, та тяжкістю бронхіальної обструкції, з іншого, у пацієнтів з бронхіальною астмою [8]. Однак, вегетативна регуляція у хворих при поєднанні ІХС з АГ та ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашої роботи було вивчити вплив бронхіальної прохідності на вегетативну нервову систему за допомогою оцінки варіабельності серцевого ритму у хворих при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Всього обстежено 45 пацієнтів. До першої групи увійшли 21 хворий на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ, з них 15 чоловіків і 6 жінок, середній вік $58,3 \pm 7,5$ року.

Другу групу склали 24 хворих з клінічними проявами ІХС та АГ, але без ХОЗЛ. Серед них було 10 жінок і 14 чоловіків, середній вік становив $54,2 \pm 7,4$ року.

ХОЗЛ III ст. за спірометричною класифікацією тяжкості було встановлено у 14 хворих, ХОЗЛ IV ст. – у 7 хворих. Залежно від стадії хронічного обструктивного захворювання, хворі були розподілені таким чином: III ст. встановлена у 9 чоловіків і 5 жінок (їх середній вік $56,8 \pm 7,3$ року). IV ст. встановлена у 6 чоловіків і 1 жінки (середній вік $61,6 \pm 6,4$ року). Вік хворих коливався від 51 до 67 років. Середній вік становив $58,3 \pm 7,5$ року.

Друга група складалась з 24 хворих (14 чоловіків і 10 жінок) з ІХС та АГ, але без ХОЗЛ. Середній вік становив $54,2 \pm 7,4$ року.

Середня тривалість ІХС від появи перших симптомів у хворих першої групи становила $6,6 \pm 4,9$ року, тривалість АГ – $7,3 \pm 5,2$ року. У пацієнтів другої групи тривалість серцево-судинних захворювань становила $8,4 \pm 7,1$ та $10,8 \pm 2,9$ року (ІХС та АГ відповідно). Тютюнопаління зазначили 58,3% пацієнтів першої і 71,43% пацієнтів другої групи. Стаж паління становив $18,5 \pm 7,9$ та $15,8 \pm 6,2$ п/року в першій та другій групі відповідно.

У хворих на ХОЗЛ діагноз стенокардії був встановлений у 2 (9,5%) випадках на рівні II функціонального класу (ФК). Дифузний кардіосклероз за даними ЕКГ та ЕХО-КГ встановлений у 19 (90,5%) хворих.

Артеріальна гіпертензія (АГ) II стадії, I та II ступеня (21,74% і 78,26% відповідно) була діагностована в усіх пацієнтів з ХОЗЛ. Всім

пацієнтам був встановлений дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень.

Критерії включення до дослідження: наявність синусового ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ) з об'єктивними даними ХОЗЛ III – IV стадії ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$ та $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 70\%$).

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, туберкульоз легень, негоспітальна пневмонія, облітеруючий бронхіоліт, порушення внутрішньосерцевої провідності, рестриктивна кардіоміопатія, захворювання щитовидної залози, гострий коронарний синдром, хронічна серцева недостатність СН IIА – III ст. (згідно з класифікацією Стражеско-Василенко), цукровий діабет, злоякісні новоутворення.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) визначали за допомогою Холтерівського добового моніторування серцевого ритму з використанням апарату «ЕС – 3Н/ABP» (Labtech Ltd., Угорщина). Наприкінці доби оцінювали такі часові та спектральні показники ВСР: середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів R-R (мс) – SDNN – інтегральний показник, що характеризує ВСР в цілому; RMSSD – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів R-R (мс), який має значення для оцінки високочастотних компонентів варіабельності; загальна потужність спектру TP ($\text{мс}^2/\text{Гц}$) – вказує на сумарну активність нейро-гуморальних впливів на серцевий ритм, потужність високочастотних хвиль (HF), що визначають коливання парасимпатичної нервової системи, потужність низькочастотних хвиль (LF), що відображають симпатичну систему регуляції кровообігу, та величину VLF – потужність хвиль дуже низької частоти, пов'язаних з гуморальними механізмами регуляції. Баланс вегетативної нервової системи аналізували з урахуванням співвідношення LF/HF.

Прогностично несприятливими критеріями вважали такі значення показників:

1. SDNN < 50 мс (у ряді робіт доведено, що зниження SDNN менше ніж 50 мс має прогностичну значущість у виявленні шлуночкових аритмій та ризику раптової смерті) [9].

2. TP < 370 $\text{мс}^2/\text{Гц}$ (у деяких дослідженнях показано сильний зв'язок між значеннями показника TP та серцево-судинною смертністю) [9].

3. LF/HF > 1,5, що свідчить про зсув вегетативного балансу в бік підвищення симпатичного тону [5].

Пацієнти першої групи отримували комплексну терапію ХОЗЛ, ІХС та АГ: флютиказону пропіонат у комбінації з сальметеролом (Серетид-дискус™, GSK), аспірин, амлодипін, ІАПФ або БРА II, статин. Добове моніторування ЕКГ з визначенням ВСР проводили при виписуванні з пульмонологічного стаціонару після ліквідації інфекційного загострення ХОЗЛ.

Всім хворим на ХОЗЛ виконували спірографію на апараті «MasterScope» (Jaeger, Німеччина) після ліквідації загострення. При аналізі показників функції зовнішнього дихання ступінь бронхообструктивного синдрому оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства [15], як легкий при об'ємі форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) більше ніж 70% від належного, середній – 50 – 69%, тяжкий – менше ніж 50%.

Пацієнти другої групи отримували стандартну терапію ІХС та АГ: аспірин, β-адреноблокатор, ІАПФ або БРА II, статин. Добове моніторування

ЕКГ з визначенням ВСР проводили при виписуванні з кардіологічного відділення.

Статистична обробка проводилась за допомогою програми «Statistica 6.1» (StatSoft, Inc.). При аналізі матеріалу розраховували середні величини (М), їх стандартні похибки (m). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента (розбіжності середніх значень розцінювали як ймовірні при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі часових показників у пацієнтів, яких досліджували, не визначено достовірної різниці у показнику середньоквадратичного відхилення інтервалів RR, але в обох групах середні значення SDNN були меншими ніж 50 мс і становили $31,4 \pm 5,3$ мс та $44,8 \pm 7,2$ мс в I та II групі відповідно. Зменшення SDNN свідчить про підвищення симпатичної регуляції та зумовлено значним напруженням регуляторних систем [5].

Таблиця 1

Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених хворих

Ознака	Група I (ХОЗЛ + ІХС та АГ) (n = 21)	Група II (ІХС та АГ) (n = 24)
SDNN, мс	$31,4 \pm 5,3$	$44,8 \pm 7,2$
RMSSD, мс	$23,4 \pm 3,8^*$	$35,5 \pm 4,1$
TP, мс ² /Гц	$4097,6 \pm 394,3^*$	$5286,4 \pm 115,7$
LF, мс ² /Гц	$537,2 \pm 79,3^*$	$793,8 \pm 86,5$
HF, мс ² /Гц	$278,9 \pm 42,3^*$	$543,2 \pm 69,3$
VLF, мс ² /Гц	$1152,2 \pm 214,7$	$1147,6 \pm 132,9$
LF/HF	$3,61 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,8$
Відсоток хворих з LF/HF > 1,5, %	(18) 85,7	(17) 70,8
Відсоток хворих з SDNN < 50, %	85,7	75
Відсоток хворих з TP < 370 мс ² /Гц, %	$14,3 (\pm 1,9)^*$	$8,3 (\pm 1,89)$
ЧСС, уд/хв..	$78,5 \pm 9,6$	$74,2 \pm 8,1$

Примітка. * $p < 0,05$

У групі хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ІХС та АГ RMSSD вірогідно нижчий, ніж у групі хворих без ХОЗЛ ($23,4 \pm 3,8$ мс та $35,5 \pm 4,1$ мс в I та II групах). Показник RMSSD відображає активність парасимпатичного відділу ВНС: чим вище значення показника RMSSD, тим активніше парасимпатична ланка. Однак, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, показник в обох групах знаходився в межах нормальних значень. Тому, з метою під-

твердження даних щодо підвищення симпатичної та зниження парасимпатичної активності, ми провели аналіз спектральних показників ВСР.

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ відрізняються від аналогічних у осіб, що страждають на ІХС з АГ без ХОЗЛ. Нами встановлено вірогідне зниження показників як низькочастотної (LF) ($537,2 \pm 79,3$ і $793,8 \pm 86,5$ в I та II групах відповідно), так і високочастотної (HF)

складової спектру ($278,9 \pm 42,3$ і $543,2 \pm 69,3$ в I та II групах) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС та АГ. Вірогідне підвищення значення LF у пацієнтів з поєднаною патологією свідчить про підвищення активності симпатичного відділу ВНС. Закономірно виявлено збільшення співвідношення LF/HF (56,5%), але різниця була не достовірною.

За даними літератури, зниження HF компонента вказує на зміщення вегетативного балансу у бік переважання симпатичного відділу та підтверджує висновок про зниження парасимпатичного впливу на серце. Зниження LF компонента вказує, що регуляція артеріального тиску здійснюється за участю неспецифічних процесів шляхом активації симпатичного відділу нервової системи, оскільки цей показник характеризує стан регуляції судинного тону. Зміни LF/HF також свідчать про зсув симпато-парасимпатичного балансу в бік переважання симпатичної активності [5]. Такі зміни можуть бути пов'язані з підвищенням частоти дихання (ЧД – $21,7 \pm 3,1$). Ритмічність та частота дихальних рухів мають істотний вплив на ВСР [2]. З підвищенням ЧД відносний внесок високочастотних хвиль (HF) у сумарну потужність падає, а співвідношення LF/HF відповідно зростає.

Нами встановлена статистично вірогідна різниця у величині сумарної потужності спектру (TP) ($4097,6 \pm 79,3$ і $5286,4 \pm 115,7$ в I та II групах), яка значно нижча в групі пацієнтів з ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ. Даний показник є інтегральним та відображає вплив як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС. При цьому збільшення симпатичних впливів та переважання низькочастотних хвиль (LF) призводить до зменшення загальної потужності

спектру, а збільшення частки високочастотних хвиль (HF) протилежно впливає на показник загальної потужності [11]. Зокрема, виявлена різниця в кількості пацієнтів із значенням $TP < 370 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, яка вища (14,3% проти 8,3%) у групі хворих з поєднаною патологією серцево-судинної системи та органів дихання.

Отримані результати можливо пов'язані з використанням хворими різних груп препаратів, які протилежно впливають на баланс ВНС. Пацієнти з ХОЗЛ приймають пролонгований β_2 -агоніст – сальметерола пропіонат, що входить до складу Серетиди, і має здатність підвищувати активність симпатичного відділу ВНС. Пацієнти з ІХС та АГ, за відсутності протипоказань, приймають β -АБ, одним із основних механізмів дії яких є зменшення активності симпатичної ланки ВНС.

Отже, відзначається позитивний вплив β -АБ на ВСР. Але відома негативна побічна дія зазначеної групи препаратів на бронхіальну прохідність суттєво обмежує їх використання за наявності у пацієнтів ознак бронхообструктивного синдрому. Призначення β -АБ хворим ІХС та АГ із супутнім недиагностованим ХОЗЛ ймовірно призведе до посилення бронхообструкції та погіршення загального стану хворого. Водночас, призначення β_2 -агоніста подовженої дії залишається небажаним за наявності у хворого супутньої ІХС та АГ, оскільки підвищення активності симпатичної ВНС вірогідно призведе до розвитку нових аритмічних епізодів.

При проведенні 24-годинного моніторингу ЕКГ у хворих обох груп були виявлені порушення серцевого ритму та епізоди «німої» ішемії міокарда (табл. 2)

Таблиця 2

Порушення серцевого ритму та безболіва ішемія в обстежених хворих

Вид порушення ритму	Група I (ІХС та АГ + ХОЗЛ) (n = 21)	Група II (ІХС та АГ) (n = 24)
Синусова тахікардія, чол. (%)	12 (57,1)	14 (58,3)
Надшлуночкова екстрасистолія, чол. (%)	5 (23,8)	11 (45,8)
Шлуночкова екстрасистолія, чол. (%)	9 (42,8)	6 (25)
Надшлуночкова тахікардія, чол. (%)	6 (28,6)	8 (33,3)
Епізоди безболівої ішемії міокарда, чол. (%)	4 (19)	1 (4,2)

Необхідно зауважити, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією та супутнім ХОЗЛ частіше виявлялась шлуночкова екстрасистолія – 42,8% та дещо рідше реєструвалися над-

шлуночкові порушення ритму (23,8% – НШЕ та 28,6% – НШТ). Певне переважання шлуночкових аритмій можна пояснити підвищеним впливом симпатичного відділу ВНС на міокард, але наве-

дені відмінності не були достовірними. Крім цього, у 19 % хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ відзначаються епізоди безбольової ішемії міокарда (БІМ), тоді як у групі порівняння тільки в одного пацієнта (4,2%) зареєстровані характерні зміни. Отримані результати щодо порушень серцевого ритму та ознак «німої» ішемії міокарда у хворих при поєднанні ХОЗЛ та серцево-судинних захворювань відповідають даним вітчизняних та іноземних дослідників [12] і свідчать про взаємне обтяження при їх поєднаному перебігу. Крім цього, не можна виключити негативного впливу β_2 -агоніста подовженої дії на серцевий ритм.

При дослідженні кореляційних взаємовідношень виявлені помірні зв'язки значень пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}) зі значеннями SDNN ($r = 0,46$, $p < 0,05$), LF ($r = 0,33$, $p < 0,05$), а також помірний зв'язок ОФВ₁/ФЖЄЛ з величиною сумарної потужності спектру ($r = 0,49$, $p < 0,05$), що свідчить про тісний взаємозв'язок

вегетативної регуляції та показників функції зовнішнього дихання.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ІХС та АГ має місце підвищення тону симпатичного відділу ВНС і зниження активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Виявлені зміни відображають підвищений ризик розвитку серцево-судинних катастроф у хворих з поєднаною патологією.

2. Посилення бронхообструктивного синдрому призводить до підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

3. Підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих на ІХС та АГ в поєднанні з ХОЗЛ призводить до збільшення частоти шлуночкових порушень ритму та епізодів безбольової ішемії міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 104-116.
2. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
3. Авдеева Е.В. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях / Е.В. Авдеева, Е.А. Ковальская, О.Г. Вострикова // Клинич. медицина. – 2000. – № 3. – С.25-28.
4. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л.И. Козлова // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9-12.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – изд. 2-е, перераб. и доп. – Иваново, 2002. – 290 с.
6. Рябыкина Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М., 2001. – 196 с.
7. Синопальников А.И. Нарушение сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / А.И. Синопальников, Л.И. Печатников, В.Г. Алексеев // Клинич. медицина. – 1987. – № 3. – С. 58-63.
8. Соколов С.Ф. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С.Ф. Соколов, Т.А. Малкина // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 2 – С. 72-75.
9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
10. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, R. Pistelli, L. Fuso [et al.] // Chest. – 1990. – N 97. – P.1092-1097.
11. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043 – 1065.
12. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease / H.T. Shih, C.R. Webb, W.A. Conway, E. Peterson [et al.] // Chest. – 1988. – Vol.94. – P. 44 – 48.
13. Kaplan N.M. Multiple risk factors for coronary heart disease in patient with hypertension / N.M. Kaplan // J. Hypertens. – 1995. – Vol. 1, N 2. – P. 1-2.
14. Kleiger R.E. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction / R.E. Kleiger, R.M. Senior // Chest. – 1974. – Vol. 65. – P. 483-487.
15. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force / N.M. Siafaks, P. Vermeire, N.B. Pride [et al.] // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8. – P. 1398-1420.
16. Pagani M. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability / M. Pagani, D. Lucini // Autonomic neuroscience : basic & clinical. – 2001. – Vol. 90, N 1-2. – P. 76-82.
17. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 1012-1016.
18. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease (see comments) / P. Jousialahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska // Lancet. – 1996. – Vol. 348, N 9027. – P. 567-672.
19. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – N 2. – P. 347-360.

УДК 616.13-004.6:616.15:577.112

О.О. Ханюков**СТАН СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ТА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПЛАЗМИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії № 2
(зав. – академік АМН України, проф. Г.В. Дзяк)

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, С-реактивний білок

Key words: chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, cytokines, interleukin 6, interleukin 10, C-reactive protein

Резюме. Цель исследования – оценить состояние системы цитокинов и определить уровень С-реактивного белка плазмы крови у пациентов с мультифокальным атеросклерозом разной степени выраженности. 40 включенным в исследование больным с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови. Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 20 больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и IIБ стадией атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по классификации Покровского, во II группу – 20 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и III стадией атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по классификации Покровского. 10 практически здоровых людей составили группу контроля. До включения в исследование больные систематически не лечились. У обследованных пациентов с мультифокальным атеросклерозом выявлено достоверное (по сравнению с лицами контрольной группы) увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10, повышение уровня С-реактивного белка, причем уровень секреции цитокинов и С-реактивного белка зависели от степени выраженности атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей. Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического воспаления у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, что является основанием для назначения комплексной медикаментозной терапии этой категории пациентов с обязательным использованием целевых доз статинов, которым присущи как гиполлипидемические, так и противовоспалительные эффекты.

Summary. The aim of our study was to estimate the cytokines system status and to define blood plasma level of C-reactive protein in patients with multifocal atherosclerosis with different degree of clinical symptoms. 40 persons with multifocal atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease) were included in our investigation. We performed definition of blood plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein. Patients were divided in two groups. I group – 20 patients with stable angina pectoris (II – III functional class) and peripheral artery disease (IIb stage by Pockrovskiy's classification). II group - 20 patients with stable angina pectoris (II – III functional class) and peripheral artery disease (III stage by Pockrovskiy's classification). 10 practically healthy persons were included in the control group. Patients were not treated systematically before investigation. Significant increase of blood plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein and decrease of blood plasma level of interleukin-10 were revealed in patients with multifocal atherosclerosis. Besides, such change of cytokine system status and increase of blood plasma of C-reactive protein were associated with more severe atherosclerosis progression. The results obtained testify to chronic inflammation in patients with chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease; this is the basis for a complex medicamentous treatment administration to such patients with obligatory using of statines due to hypolipidemic and anti-inflammatory effects.

На можливість існування взаємозв'язку між атеросклерозом та запаленням було звернуто увагу ще в XIX столітті, що поклато початок систематичному вивченню зв'язку маркерів запалення та серцево-судинних захворювань (ССЗ). В останні десятиріччя отримані докази важливої ролі хронічного запалення в прогресуванні атеросклерозу [1,6].

Основними маркерами хронічного запалення у пацієнтів з атеросклерозом є цитокіни та С-реактивний білок (СРБ). При хронічному запальному процесі змінюється стан системи цитокінів, що проявляється в підвищенні рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6) і зменшенні секреції протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10) [1,3].

ІЛ-6 виробляється моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробlastами, активованими Т-клітинами. Деякі ефекти, що викликаються ІЛ-6, подібні тим, які спостерігаються під час дії ІЛ-1 та фактору некрозу пухлини (ФНП). Основна дія ІЛ-6 пов'язана з його участю як кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванні та перетворенні в плазматичні клітини, які виробляють імуноглобуліни. Крім цього, ІЛ-6 сприяє експресії рецептора ІЛ-2 на активованих імуноцитах, а також індукуює виробництво ІЛ-2 Т-клітинами. Цей цитокін стимулює проліферацію Т-лімфоцитів [9].

Завдяки великій кількості джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним з найбільш активних цитокінів, які беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [2].

Сукупність властивостей ІЛ-6 як фактора диференціювання ставить його в один ряд з найбільш важливими ендогенними регуляторами імунних та запальних процесів в організмі [4].

ІЛ-10 виробляється активованими лімфоцитами, макрофагами, тканинними базофілами і є одним із основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів. Також він пригнічує активність макрофагів, стимуляцію ендотелія модифікованими (окисленими) ліпопротеїдами та вивільнення металопротеїнази з макрофагів, а також призупиняє вироблення прозапальних цитокінів, презентацію антигенів та специфічну антигенозумовлену Т-клітинну проліферацію. ІЛ-10 стимулює синтез моноцитами тканинного інгібітору металопротеїнази.

Дефіцит ІЛ-10 може сприяти прогресуванню атеросклеротичного процесу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [1].

Взаємозв'язок між рівнем СРБ та розвитком ССЗ був продемонстрований у 1996 році під час дослідження MRFIT (Multiply Risk Factor Intervention Trial) [7]. Подібні данні були отримані під час дослідження PHS (Physician Health Study), під час якого було показано, що початкове підвищення рівня СРБ у явно здорових чоловіків середнього віку є сильним та незалежним предиктором розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). При цьому середні значення СРБ було вище у пацієнтів, які перенесли ІМ, ГНМК, ніж у контрольній групі [5].

На сьогодні можна вважати доведеним позитивний зв'язок між підвищеним рівнем СРБ та розвитком ССЗ, включаючи фатальний та не фатальний ІМ, ГНМК, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок [8].

Метою нашого дослідження стала оцінка стану системи цитокінів та визначення рівня С-реактивного білка плазми крові у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом різного ступеня вираження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було зараховано 40 хворих (31 чоловік та 9 жінок, середній вік – $61,8 \pm 6,4$ року) з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II – III функціонального класу, у 12 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІБ-III стадія за класифікацією Покровського – виникнення болю у нижніх кінцівках під час ходи на відстань менше ніж 200 м і виникнення болю у нижніх кінцівках під час ходи на відстань менше ніж 25 м та/або у спокої відповідно). 30 хворих страждали на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) 1-3-го ступеня тяжкості. 26 пацієнтів були курцями зі стажем (стаж куріння становив у середньому $24,5 \pm 8,4$ року).

До дослідження не включались пацієнти, які перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з пороками серця, які мають гемодинамічне значення, з застійною серцевою недостатністю, декомпенсованим цукровим діабетом, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, хронічними захворюваннями печінки.

Пацієнти були розділені на 2 групи. До I групи потрапили 20 хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу та

ІІБ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського. ІІ групу склали 20 пацієнтів зі стабільною стенокардією напружи ІІ-ІІІ функціонального класу і ІІІ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського. 10 практично здорових людей були включені до контрольної групи.

У пацієнтів І, ІІ та контрольної груп визначали рівень інтерлейкіна-6, інтерлейкіна -10 та С-реактивного білка плазми крові.

Хворі І та ІІ груп були співставлені за віком, відносно до частини пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію та які мають стаж щодо паління.

До того, як пацієнти були включені у дослідження, систематичного лікування вони не отримували.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів І і ІІ груп виявили вірогідне (порівняно з контрольною групою) підвищення

рівня прозапального цитокіна ІЛ-6 у плазмі крові, зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-10, підвищення рівня С-реактивного білка. Необхідно зазначити, що активність системного запального процесу залежала від ступеня вираження атеросклеротичних змін в артеріях нижніх кінцівок – рівень секреції ІЛ-6 та С-реактивного білка був вірогідно вищий у ІІ групі порівняно з І групою, а рівень секреції ІЛ-10 був вірогідно нижчий у ІІ групі порівняно з І групою. Таким чином, активність хронічного запального процесу була більш виражена у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та ІІІ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та ІІБ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського (рис. 1, 2, 3).

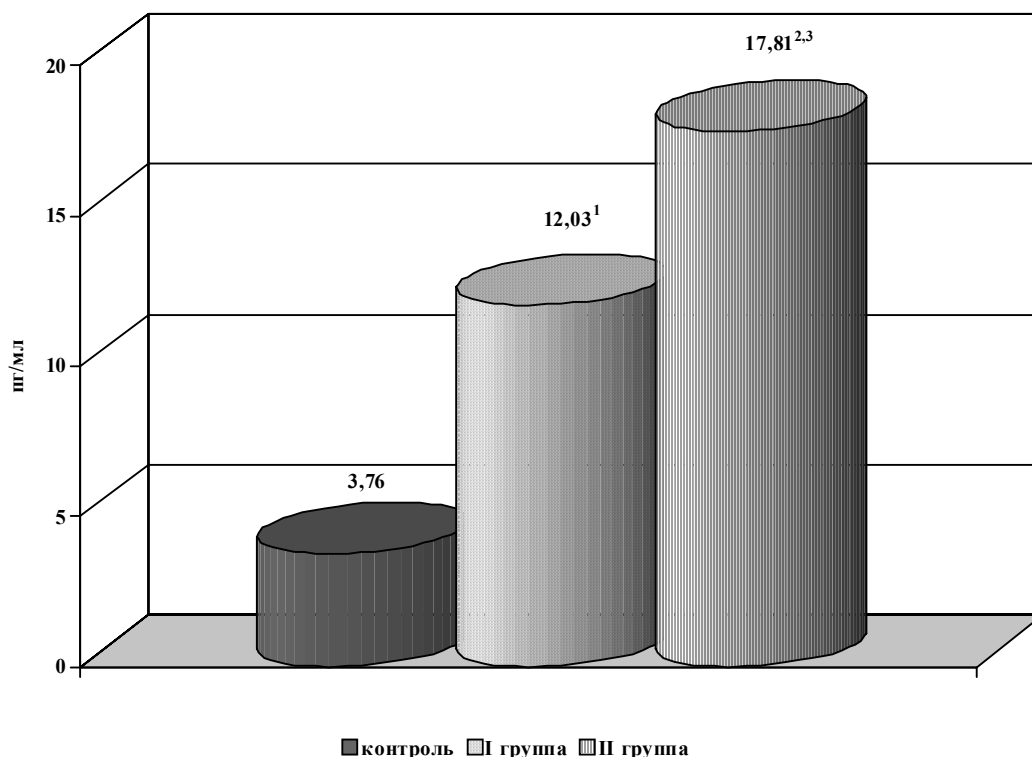


Рис. 1. Рівень інтерлейкіна-6 плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження

Примітки: ¹ – вірогідна різниця між показниками І групи та групи контролю ($p < 0,05$); ² – вірогідна різниця між показниками ІІ групи та групи контролю ($p < 0,05$); ³ – вірогідна різниця між показниками ІІ та І груп ($p < 0,05$)

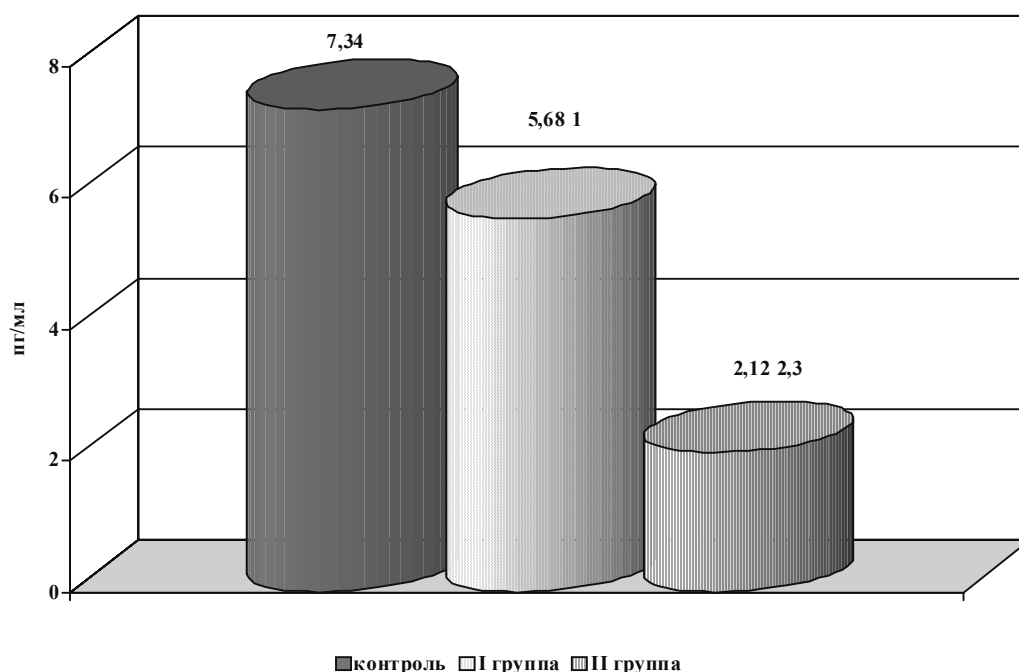


Рис. 2. Рівень інтерлейкіна-10 плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження

Примітки: ¹ – вірогідна різниця між показниками I групи та групи контролю ($p < 0,05$); ² – вірогідна різниця між показниками II групи та групи контролю ($p < 0,05$); ³ – вірогідна різниця між показниками II та I груп ($p < 0,05$)

Показники, які були отримані, вказують на наявність хронічного запалення у хворих із мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок), що є під-

ставою для призначення зазначеній категорії пацієнтів комплексної медикаментозної терапії з обов'язковим використанням статинів (у цільових дозах), які мають як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти.

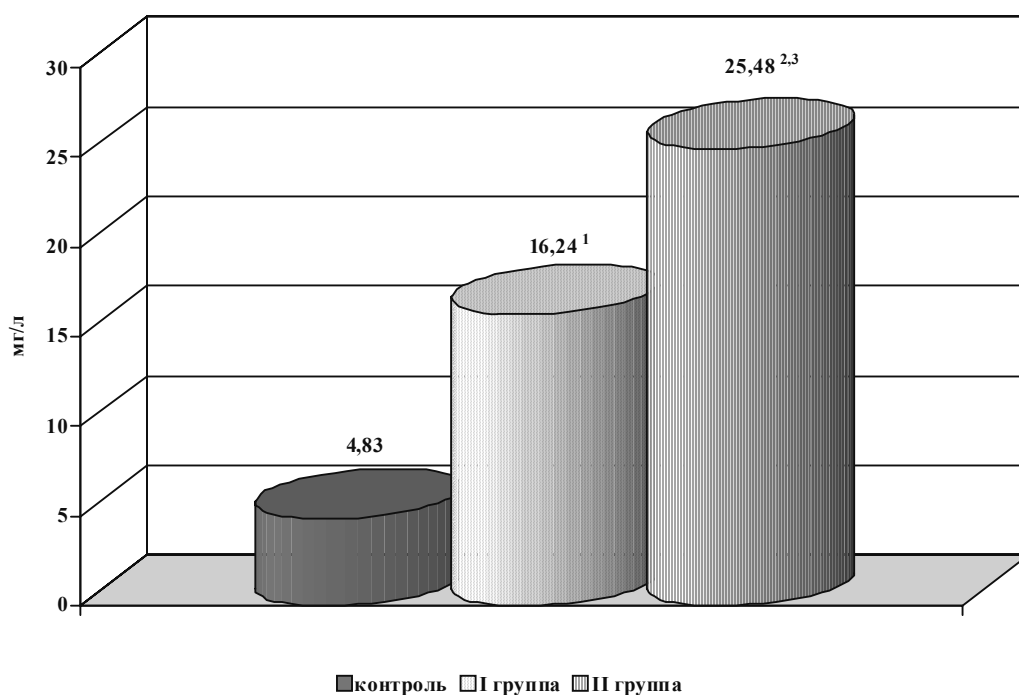


Рис. 3. Рівень С-реактивного білка плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження

Примітки: ¹ – вірогідна різниця між показниками I групи та групи контролю ($p < 0,05$); ² – вірогідна різниця між показниками II групи та групи контролю ($p < 0,05$); ³ – вірогідна різниця між показниками II та I груп ($p < 0,05$)

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) виявлено вірогідне (порівняно з особами контрольної групи) збільшення рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-6, зниження рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-10, підвищення рівня С-реактивного білка плазми крові;

2. Дисбаланс системи цитокінів (ступінь збільшення секреції прозапального цитокіна інтерлейкіна-6 та зниження секреції протизапального цитокіна інтерлейкіна-10) та ступінь підвищення рівня С-реактивного білка залежали від вираження атеросклеротичних змін в артеріях нижніх кінцівок;

3. Активність хронічного запального процесу була більш виражена у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та III стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та II стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського;

4. Наявність хронічного запалення у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) потребує призначення комплексної медикаментозної терапії зазначеній категорії пацієнтів із обов'язковим використанням статинів (у цільових дозах), які мають як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галактионов В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 520с.

2. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. - № 8. – С. 68-71.

3. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3-12.

4. Dinarello C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // Chest. – 2000. - Vol. 118. - P. 503 – 508.

5. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Rid-

ker, M. Cushman, M.J. Stampfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 973-979.

6. Kroop I. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction / I. Kroop, N. Shackman // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1954. – Vol. 86. – P. 95-97.

7. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144. – P. 537-547.

8. Ridker P.M. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke / P.M. Ridker // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1 – 3.

9. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. – 1998. - Vol. 128. – P. 127 – 137.



УДК 616-022.854.2:612.017-08:615.37

Є.М. Дитятковська

ВПЛИВ АСИТ ПИЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ НА СТАН Т- КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Міський алергологічний Центр (міська клінічна лікарня № 7)
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: поліноз, АСИТ, Т-лімфоцити

Key words: pollinosis, ASIT, T-lymphocytes

Резюме. В статті представлені результати дослідження впливу різного количества курсов предсезонной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на динамику основных субпопуляций Т-лимфоцитов в сыворотке крови (CD4+, CD8+, CD4/CD8) у 90 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что положительная динамика продукции всех изученных показателей отмечается, начиная с третьего курса АСИТ, что свидетельствует об устойчивой тенденции к переключению иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа.

Summary. *In the article the results of studies of influence of different number of courses of pre-season allergen-specific immunotherapy (ASIT) on dynamics of main sub-populations of T-lymphocytes in blood serum (CD4+, CD8+, CD4/CD8) in 90 patients with pollinosis aged from 18 to 55 years are presented. Positive dynamics of production of all investigated indices is noted to begin with the third ASIT course; this is an evidence of a stable tendency to immune response switchover from T-helpers of the 2nd type to T-helpers of the 1st type.*

У наш час експериментально і клінічно доведено, що алергічний стан – імунозалежне захворювання, в патогенезі якого особливе значення мають порушення як клітинної, так і гуморальної ланки імунної системи. Головна роль в імунних реакціях відіграють лімфоцити, які за допомогою клітинних рецепторів розпізнають антигени. Тому їх називають антиген-реактивними або імунокомпетентними клітинами. Різноманіття функцій, які виконують Т-лімфоцити в межах реалізації імунної відповіді організму, пов'язане з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, «запрограмованих» на виконання конкретної функції при формуванні імунних реакцій.

Серед Т-лімфоцитів прийнято розрізняти регуляторні (Th) й ефекторні клітини, зокрема Т-цитотоксичні (CtI). Ймовірно, функціональна заданість у Т-лімфоцитів відсутня, і ті ж самі клітини досить швидко можуть змінюватися фенотипічно і трансформуватися в Т-клітини з іншими функціями. Регуляторні Т-лімфоцити забезпечують регуляцію антиген-специфічної відповіді, а також регуляцію функціональної активності імунної системи в цілому. Ці клітини, продукуючи безліч цитокінів, значною мірою відповідають за взаємодію з іншими системами організму. Наявність у лімфоїдній системі величезної кількості клонів Т-лімфоцитів дозволяє кожному індивідууму відповідати Т-клітинною імунною відповіддю на 10^7 - 10^8 різних антигенних детермінант. У процесі розпізнавання Т-клітинами антигену за допомогою TCR-CD3 комплексу білків залучаються також інші мембранні білки клітини, що одержали позначення CD4 і CD8. У зрілих Т-клітин експресія цих білків – альтернативна, і клітини здебільшого є або CD4+ CD8-, або CD4- CD8+. CD4 -білки виявляються у хелперних регуляторних Т-лімфоцитах, CD8- білки – у Т-супресорних і Т-цитотоксичних лімфоцитах. CD4 - білок на мембрані Т- хелперних лімфоцитів сприяє пізнаванню антиген-рецептором лімфоцитів антигену в комплексі з білками 2 класу головного комплексу гістосумісності (HLA). Такі комплекси вбудовуються в мембрану допоміжних клітин і, маючи високу імуноність, представляють

CD4- лімфоцити. CD8 - комплекс забезпечує взаємодію антиген-специфічного рецептора Т-лімфоцитів з антигеном на поверхні якої-небудь соматичної клітини в асоціації з білками HLA 1 класу.

Таким чином, в антигенній активації CD4+ і CD8+ субпопуляцій Т-лімфоцитів беруть участь різні клітини організму. Показано, що взаємодія CD4+ або CD8+ на поверхні Т-лімфоцитів сприяє проведенню сигналу від цих рецепторів до ядра для активації Т-клітини, яка виявляється продукцією і секрецією цитокінів, підсилюючих процеси проліферації і диференціювання самих Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів.

Відомо, що патогенетичним методом лікування полінозу є алерген-специфічна імунотерапія пиловими алергенами (АСІТ), що діє на всі ланки алергічного запалення, перемикаючи Т-хелперну відповідь 2 типу на 1 тип (Th2 на Th1). Проте дотепер механізми перебудови Т-клітинної ланки вивчено недостатньо.

Все вищевикладене дозволяє визначити значущість дослідження вмісту CD4+ і CD8+ у сироватці крові хворих на поліноз у динаміці АСІТ, що й стало метою цього дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось серед 90 хворих на поліноз, віком від 18 до 55 років, середній вік ($M \pm s$) становив $35,6 \pm 10,9$ року. Серед обстежених було 37 (41,1%) чоловіків і 53 (58,9%) жінки. Клінічними проявами полінозу в абсолютної більшості пацієнтів на початку дослідження були сезонний алергічний риніт (97,8% пацієнтів) і кон'юнктивіт (95,6%), переважно у поєднаній формі ринокон'юнктивіту (95,6%).

У роботі використані клініко-імунологічні та алергологічні методи дослідження, що проводились до і після лікування АСІТ в період ремісії полінозу.

У всіх хворих була виявлена сенсibilізація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахени, соняшника за допомогою прік-тестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Всім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес – схемою або

сублінгвальним методом у вигляді драже. Для ін'єкцій використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10000 PNU алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). 43 (47,8%) хворих одержали один курс, 16 (17,8%) – два курси, 12 (13,3%) – три курси, 19 (21,1%) пацієнтів – п'ять курсів АСІТ. Всі виділені за кратністю курсів АСІТ підгрупи були порівняними за віком ($p>0,10$ при всіх порівняннях) і статтю ($p>0,20$) пацієнтів.

Імунологічне дослідження включало визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у сироватці крові (CD3+, CD4+, CD8+) методом непрямой реакції імуофлюоресценції з моноклональними антитілами.

Обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). У таблицях, тексті і рисунку наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), медіана (Me), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), відносні показники (%), рівень статистичної значущості (p). Пере-

вірка відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова показала наявність відмінностей в окремих групах і на окремих етапах дослідження, причому в більшості випадків (близько 70%) гіпотеза про нормальний закон розподілу не відхилялася ($p>0,05$). З урахуванням цього, при порівняннях використовували параметричні (критерій Стьюдента) і непараметричні методи (критерії Дункана і Вілкоксона) оцінки вірогідності відмінностей. Порівняння відносних показників проводилось за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу стану клітинного імунітету у хворих на поліноз, як перед, так і в динаміці АСІТ, свідчать про знижений рівень відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3+). Середнє значення показника до початку АСІТ знаходилось на нижній межі референтного інтервалу регіональної норми (40-60%) – $40,2\pm 1,01\%$, а після терапії знизилось до $39,6\pm 1,17\%$ ($p>0,30$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів у сироватці крові хворих на поліноз під впливом АСІТ (n=90)

Показник	Референтні інтервали	M±s (Me)		p за критерієм	
		До АСІТ	Після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD3+, %	40-60%	40,2±9,51 (39,0)	39,6±11,11 (38,0)	p=0,687	p=0,305
CD4+, %	30-40%	26,2±7,21 (25,0)	22,1±6,40 (22,0)	p<0,001	p<0,001
CD8+, %	15-20%	13,1±4,85 (12,0)	13,2±5,26 (13,0)	p=0,906	p=0,749
IPI (ум. од.)	0,9-2,39	2,22±0,85 (2,0)	2,06±1,24 (1,72)	p=0,367	p=0,160

Спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) зниження відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4+ і CD8+ рецептори, порівняно з регіональними нормами. У динаміці лікування АСІТ середній вміст CD4+ зменшився на 15,6% ($p<0,001$), CD8+ практично не змінився ($p>0,70$). При цьому співвідношення CD4+/CD8+ (імунорегуляторний індекс – IPI) на початку дослідження відповідало верхній межі референтного інтервалу ($p=0,057$), а після АСІТ дещо знизилось ($p>0,10$), переважно за рахунок зниження хелперної функції Т-лімфоцитів (CD4+).

Вірогідних розбіжностей між вихідними рівнями показників CD3+ і CD4+ залежно від

кількості курсів не було ($p>0,30$ при всіх множинних порівняннях груп за дисперсійним аналізом ANOVA і Крускала-Уолліса). Відносна кількість Т-супресорів (CD8+) до початку дослідження була вірогідно зниженою, а IPI – підвищеним у пацієнтів, яким проводилось три і більше курсів АСІТ ($p<0,05-0,001$ порівняно з групами з меншою кількістю курсів за критерієм Дункана).

Аналіз впливу різних за кількістю курсів АСІТ на динаміку вищезазначених показників у хворих на поліноз дозволив установити такі закономірності (табл. 2-5).

Як видно з табл. 2, після першого курсу АСІТ відзначаються як загальні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз в цілому, так й особливості змін рівнів основних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Зокрема, майже всі показники, що вивчаються, знаходяться в межах умовної норми

(крім CD4+); під впливом АСІТ відносна кількість CD3+ не змінюється ($p>0,60$), а середнє значення CD4+ вірогідно зменшується ($p<0,05$). Проте відбувається вірогідне зниження кількості CD8+ клітин ($p<0,05$) і відповідне збільшення ІРІ ($p>0,30$).

Таблиця 2

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом першого курсу АСІТ (n=43)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	41,9±10,33 (40,0)	43,0±12,33 (40,0)	p=0,625	p=0,995
CD4+, %	27,4±7,77 (28,0)	23,8±6,55 (24,0)	p=0,014	p=0,009
CD8+, %	15,1±4,62 (14,0)	13,3±5,23 (12,0)	p=0,049	p=0,049
ІРІ (ум. од.)	1,93±0,60 (2,00)	2,13±1,16 (1,78)	p=0,318	p=0,600

Таблиця 3 відбиває динаміку відносної кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів після двох курсів АСІТ, аналізуючи яку слід відзначити, що практично всі показники (крім ІРІ) на початку дослідження були зниженими порівняно з регіональною нормою. У динаміці спостереження відбувалось подальше їх зниження, але статистично значущими були лише зміни CD8+ клітин ($p<0,05$). У результаті цього величина співвідношення популяцій Т-лімфоцитів зрушилась вправо – з $2,00\pm0,70$ до $2,74\pm1,54$ ум.од.

Найкраща динаміка показників Т-лімфоцитарного комплексу наголошувалася після трьох курсів АСІТ. Як видно з таблиці 4, незважаючи на суттєво знижені вихідні значення відносної кількості CD4+ і CD8+ клітин і підвищення ІРІ, під впливом АСІТ відбулося вірогідне зниження вмісту CD4+ ($p<0,01$), збільшення відносної кількості Т-регуляторних клітин (CD8+) ($p<0,05$) і нормалізація їх співвідношення ($p<0,05$).

Таблиця 3

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом двох курсів АСІТ (n=16)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	37,4±10,05 (34,5)	35,5±9,30 (34,0)	p=0,516	p=0,918
CD4+, %	24,5±7,33 (23,5)	22,1±6,35 (22,5)	p=0,255	p=0,379
CD8+, %	13,4±5,69 (11,5)	9,5±3,93 (8,5)	p=0,039	p=0,031
ІРІ (ум. од.)	2,00±0,70 (1,90)	2,74±1,54 (2,38)	p=0,114	p=0,013

Такі ж самі закономірності відзначались і після п'ятикратного застосування передсезонної АСІТ пилковими алергенами у хворих на поліноз, що дозволило стабілізувати баланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (табл. 5). Зокрема, відзначено вірогідне збільшення відносної

кількості CD8+ клітин (в 1,4 разу; $p<0,01$) на тлі зменшення кількості CD4+ (в 1,2 разу; $p<0,05$) і відповідної нормалізації імунної відповіді – зменшення ІРІ в 1,6 разу ($p<0,01$) до $1,54 \pm 0,81$ ум. од.

Таблиця 4

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом трьох курсів АСІТ (n=12)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	40,7±9,75 (38,5)	36,7±9,16 (34,0)	p=0,378	p=0,272
CD4+, %	27,9±7,40 (26,5)	20,1±6,36 (20,0)	p=0,002	p=0,008
CD8+, %	9,5±2,15 (10,0)	15,9±6,80 (18,0)	p=0,017	p=0,019
ІРІ (ум. од.)	3,07±1,00 (3,13)	1,71±1,33 (1,22)	p=0,033	p=0,041

Аналізуючи все вищевикладене, слід відзначити, що стан Т-клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз залежить від кратності курсів АСІТ. Під впливом АСІТ відбувається процес перемикання імунної відповіді з Th2 на Th1-клітини, які входять до CD4+ субпопуляції Т-лімфоцитів. Цей процес набуває сталості лише починаючи з третього курсу АСІТ, про що

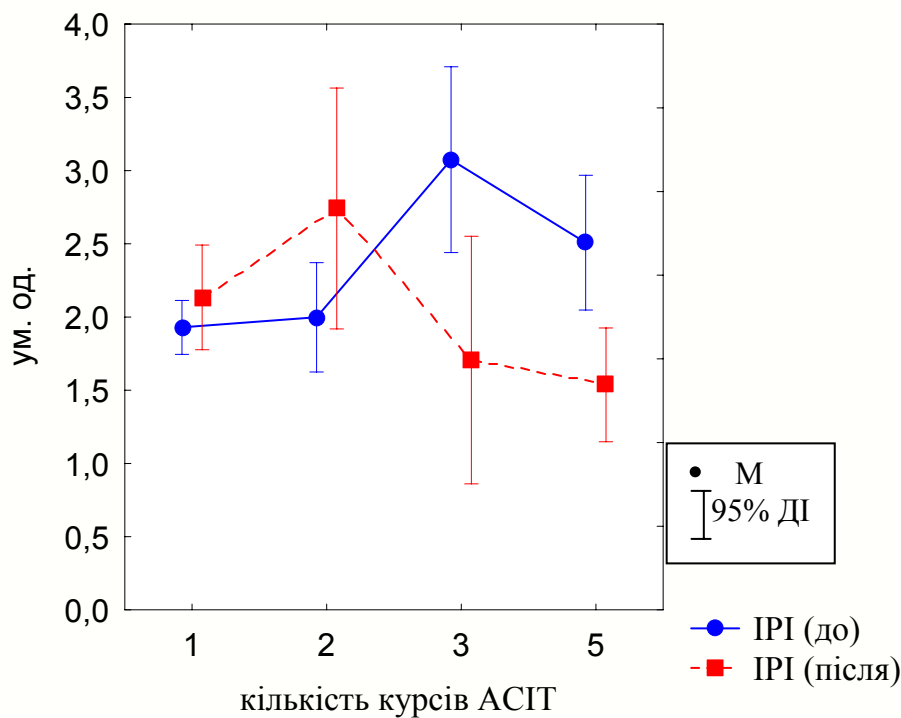
свідчить активізація Т-регуляторних клітин, що пригнічують імунну відповідь і регулюють клітинну проліферацію, та нормалізація співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій (рис. 1).

Ці дані ствердно свідчать про позитивний вплив АСІТ на Т-лімфоцитарний профіль хворих на поліноз і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

Таблиця 5

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом п'яти курсів АСІТ (n=19)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	38,4±6,20 (40,0)	37,3±8,84 (38,0)	p=0,634	p=0,398
CD4+, %	23,9±4,94 (22,0)	19,8±5,38 (20,0)	p=0,013	p=0,011
CD8+, %	10,5±3,29 (10,0)	14,3±3,65 (14,0)	p=0,004	p=0,008
ІРІ (ум. од.)	2,51±0,95 (2,33)	1,54±0,81 (1,38)	p=0,004	p=0,008



Динаміка середніх рівнів імунорегуляторного індексу у хворих на поліноз під впливом різних за кількістю курсів АСІТ

ВИСНОВКИ

1. У хворих на поліноз спостерігаються суттєво знижені вихідні значення кількості СД4+ СД8+ і підвищення ІРІ.
2. Під впливом АСІТ відбулося вірогідне зниження вмісту СД4+ ($p < 0,01$), збільшення кількості Т-регуляторних клітин СД8+ ($p < 0,05$) і нормалізація їх співвідношення.
3. Найкраща динаміка показників Т-лімфо-

цитарного комплексу наголошується після трьох курсів АСІТ.

4. Після п'ятикратного застосування передсезонної АСІТ пилковими алергенами у хворих на поліноз баланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів вдалося стабілізувати.

5. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз залежить від кількості проведених курсів АСІТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафьева Н.Г. Поллиноз - пыльцевая аллергия / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Аллергология. – 1998. – №2. – С. 34-40.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482с.
3. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432с.
4. Частная аллергология. Т.2. / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб: Юрмедиздат, 2001. – 464с.
5. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis / M. Bonay, C. Neukirch, M. Grandsaique [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, 1. – P.111-118.
6. Classification and managements of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season / H. Van Hoecke, N. Vastesaegeer, L. Dewulf [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 705-711.



УДК 616.146:616.151.5]-073.916.3-089:612.134

**В.І. Русин,
В.В. Корсак,
Ю.А. Левчак,
О.М. Тернущак**

УЛЬТРАСОНОГРАФІЯ ТА РАДІОІЗОТОПНА ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕНОЗНОГО РУСЛА СИСТЕМИ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Ужгородський національний університет
кафедра хірургічних хвороб
(зав. - д. мед. н., проф. В.І. Русин)

Ключові слова: нижня
порожниста вена, венозний
тромбоз, тромбектомія,
ультрасонографія, радіоізотопна
діагностика

Key words: inferior vena cava,
venous thrombosis, thrombectomy,
ultrasonography, radioisotope
diagnostics

Резюме. Пролечено 28 больных с наличием тромботического процесса в системе нижней полой вены (НПВ). Основным методом лечения пациентов была тромбэктомия с парциальной аппаратной пликацией нижней полой вены. Для определения параметров кровотока в НПВ пациентам в предоперационном и послеоперационном периоде проводили ультрасонографию, эхокардиоскопию и радиоизотопную флебо-сцинтиграфию (РФСГ). Согласно полученным ультразвуковым данным, показатели центральной гемодинамики заметно не менялись, региональной - увеличивалась линейная скорость кровотока. При радио-сцинтиграфии изображение вен четкое, гомогенное, проходимость сохранена.

Summary. Twenty-eight patients with the presence of thrombotic process in the system of the inferior vena cava (IVC) were treated. Thrombectomy with partial occlusion of inferior vena cava was the main method of treatment. To determine the parameters of blood flow in IVC ultrasound, echocardiography and radioisotope phlebography were performed in the preoperative and postoperative period. According to the obtained ultrasonic data, indices of central hemodynamic did not change significantly, in regional - linear velocity of blood flow increased. On radioisotope images, veins were clear and homogeneous, patency was preserved.

Гострий тромбоз у системі нижньої порожнистої вени - поширене захворювання, що ускладнює перебіг післяопераційного періоду, вагітності та пологів, травм і різних хронічних захворювань. Флеботромбоз у 25% випадків призводять до тромбоемболії легеневої артерії, яка в 12% випадків закінчується летальним результатом, а в 30% призводить до тяжкої інвалідизації пацієнтів. У США венозний тромбоз є причиною госпіталізації 300 тис. хворих на рік, причому в 50 тис. хворих настає летальний кінець від емболії легеневої артерії [10]. У західній Європі реєструється 750 000 флеботромбозів на рік.

В Україні частота тромбозів глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок становить 160 випадків на 100 тис. населення в загальній популяції щороку [1].

Лікуванню гострих тромбозів системи нижньої порожнистої вени (НПВ) присвячено велику кількість робіт, в яких висвітлюються причини виникнення, методи діагностики, показання та протипоказання до різноманітних способів лікування.

Прихильники активної тактики лікування ви-

конують тромбектомії як з використанням артеріо-венозних фістул, так і без них, відображаючи як переваги, так і недоліки запропонованих методик [8].

Як альтернативний метод лікування пропонуються ендovasкулярні кавап्लीкації, як з установкою постійного, так і змінного кава-фільтра. Разом з тим, така методика вирішує лише проблему імплантації фільтра в НПВ, проте небезпека міграції, деформації та тромбозу фільтра зберігається [6].

Методики лікування у вигляді антикоагулянтної терапії та тромболізу безсильні у відношенні до сформованого тромбу, що доводить актуальність хірургічних методів профілактики [3].

Прихильники оперативних способів лікування обґрунтовують доцільність запропонованих втручань, навіть при локальному ретромбозі, і вважають, що покращення стану хворого настає завдяки включенню у відтік нових колатералей. Але параметрів кровообігу при гострому тромбозі ні в процесі захворювання, ні після лікування ніхто не досліджував. Для цього необхідно використати методики, за допомогою яких можна визначити кровотік у кінцівках.

У 1965 році Atkins і Howks повідомили про використання фібриногену, міченого J-125 для індикації флотуючого тромбу в венах нижніх кінцівок за допомогою реєстрації змін радіоактивності над ураженою кінцівкою [4]. Клінічні дослідження того часу показали, що мічений фібриноген може бути з успіхом використаний для ранньої діагностики післяопераційних тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок [2].

Будучи методом топічної діагностики, радіоіндикація дає лише орієнтовні відомості про локалізацію тромботичного процесу і не дозволяє робити висновок про довжину оклюзії магистральних вен. Враховуючи це, деякі дослідники рекомендували використовувати J-125-фібриноген-тест у випадках високого ризику тромбозу глибоких вен, при його безсимптомному перебігу, і, при позитивному результаті, виконувати контрастну флебографію.

Інші автори отримали хороші результати при поєднанні J-125-фібриноген-тесту з іншими неінвазивними методами імпедансної плетизмографії або флєбореографією. В останні роки все більш широке застосування отримує радіонуклідна флєбосцинтиграфія з візуалізацією венозних судин за допомогою Tc-99 [5,6,9].

Динамічна радіоізотопна флєбосцинтиграфія – метод, за допомогою якого можна визначити порушення гемодинаміки - використовується тільки в окремих флєбологічних центрах, щодо тромбозу глибоких вен практично не використовується. На наш погляд, дослідження венозного повернення при тромбозі глибоких вен системи НПВ сприятиме раціональному підходу до лікування цього захворювання [7].

Мета дослідження – визначити можливості радіоізотопної сцинтиграфії в поєднанні з ультрасонографією при дослідженні функціонального стану та гемодинамічних змін регіональної гемодинаміки венозного русла при оклюзії стегново-здухвинно-кавального сегменту до та після його хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хірургічній клініці ЗОКЛ ім. А. Новака протягом останніх чотирьох років лікували 28 хворих із наявністю тромботичного процесу в нижній порожнистій вені (НПВ). Основною патологією був рак нирки – 19 випадків (67,9%), у одного хворого діагностовано рак простати, у трьох хворих – політравма з ушкодженням кісток таза, у п'яти хворих – тромбоз клубової вени з флотуючим тромбом у нижній порожнистій вені. Основним методом лікування пацієнтів цієї групи була тромбектомія з парціальною апаратною плікацією нижньої порожнистої вени у

27 хворих, де у трьох пацієнтів нижня порожниста вена кліпована вище ниркових вен, а у 24 – нижче останніх. У одного хворого виконана каваплікація нижче впадіння ниркових вен за F. C. Spenser.

Діагностичний алгоритм складався із всебічного ультразвукового обстеження судин нижніх кінцівок та нижньої порожнистої вени (НПВ), ехокардіоскопії («Алока-3500», Японія; «My Lab-50», Італія, «Zonare», США).

Для визначення параметрів кровотоку в НПВ пацієнтам в передопераційному та післяопераційному періоді проводилася ультрасонографія судин з застосуванням конвексного датчика з частотою сканування 2-5 МГц та лінійного датчика з частотою сканування 4-9 МГц для деталізації зображення. До операції, за допомогою даних ехокардіоскопії (ЕхоКС), визначали показники центральної гемодинаміки:

- хвилинний об'єм кровотоку (ХОК);
- частоту серцевих скорочень (ЧСС);
- венозний тиск (ВТ) у НПВ.

Діагностичну флєбосцинтиграфію проводили на емісійному КТ «Тамара» (ГКС-301Т). Для виконання динамічної флєбосцинтиграфії (ДФСГ) використовували радіофармпрепарат Tc-99 з активністю 370 МБк в об'ємі 1 мл. Вказаний препарат вводили болсно в вену тилу стопи після накладання венозного джгута нижче кісточок.

Кровотік досліджували в вертикальному положенні, оскільки це положення найбільш повно відтворює фізіологію людини. Оцінювали гемодинаміку як у стані спокою, так і з фізичним навантаженням (згинання-розгинання стопи при фіксованій гомілці та стегні). Пасаж РФП фіксувався в динамічному форматі шляхом запису 60 кадрів тривалістю 1 секунду кожний. Дослідження виконували до та після операції в період 3-6 місяців та 1-2 роки після операції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими даними, показники центральної гемодинаміки помітно не змінювалися, тиск у НПВ був дещо підвищеним до операції, але після операції знаходився в межах норми (5-5,8 мм рт.ст) (табл.).

Отримані дані дають можливість стверджувати, що парціальна апаратна каваплікація, після вдалої тромбектомії, не погіршує венозне повернення до серця.

Через 6 місяців після операції, проксимальніше місця плікації НПВ зменшувалася середня швидкість кровотоку, яка становила - $V=1,03 \pm 0,4$ см/сек. Діаметр НПВ становив від $14,2 \pm 0,4$ до $19,4 \pm 1,2$ мм ($p = 0,0001$). Дистальніше

місця плікації відзначено збільшення лінійної швидкості кровотоку - $V=1,6 \pm 0,5$ см/сек. Діаметр нижньої порожнистої вени становив від $27,4 \pm 4,1$ до $30,3 \pm 1,2$ мм ($p=0,02$).

Через 1 – 2 роки після операції, при ультра-

сонографічному скануванні встановлено, що прохідність НПВ не порушена, скоби просвіт вени практично не перекривають. Відзначається незначне потовщення стінки вени в зоні кав-аплікації (рис. 1).

Показники центральної гемодинаміки до та після операції ($M \pm m$)

Показники	Значення показників до операції	Значення показників після операції
ЧСС, (уд./хв.)	$78,50 \pm 1,62$	$68,40 \pm 2,52$
ХОК, (л/хв.)	$4,81 \pm 2,30$	$5,71 \pm 2,10$
Тиск у НПВ (мм рт.ст.)	$7,84 \pm 1,53$	$5,42 \pm 1,73$

Після виконання тромбектомії, у ранньому післяопераційному періоді спостерігається покращення показників регіональної гемодинаміки:

збільшення лінійної швидкості кровотоку з 2–4 см/сек до 10 см/сек в здухвинно-кавальному сегменті.

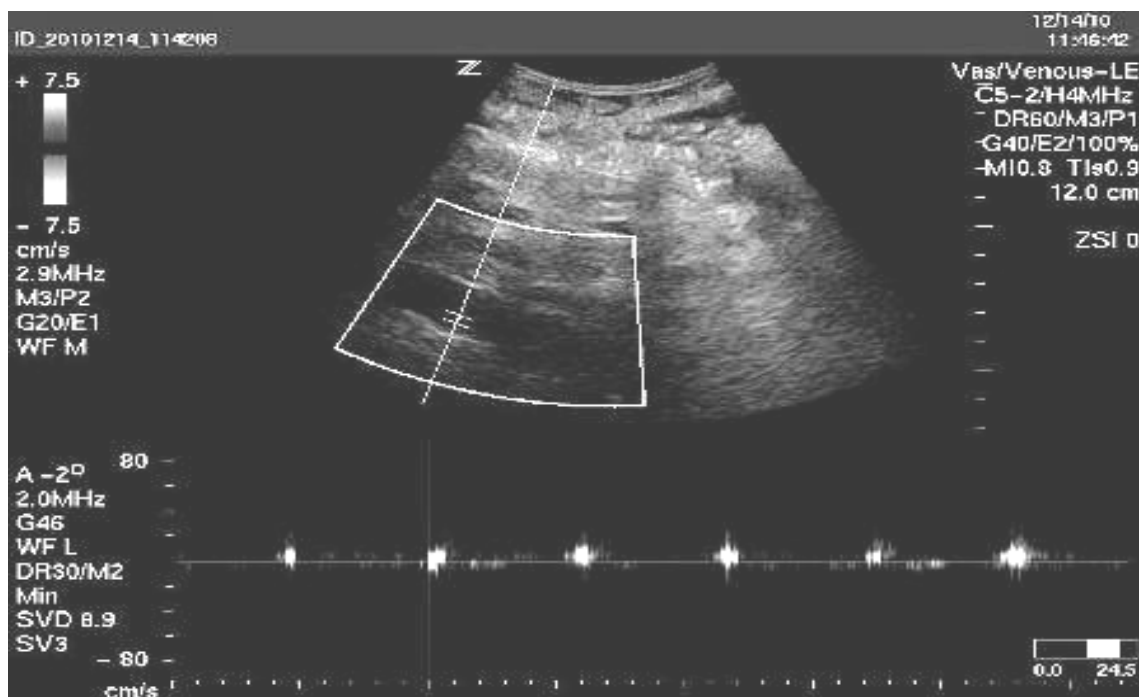


Рис. 1. Ультрасонографічна картина венозного спектру після каваплікації нижньої порожнистої вени

Для визначення параметрів кровотоку та впливу плікації на регіональну гемодинаміку пацієнтам в післяопераційному періоді виконували радіофлебосцинтиграфію, при якій кровотік у

венах гомілки, стегново-здухвинному сегменті та нижній порожнистій вені був не порушений. Зони венозного застою та розширених колатеральних вен були також відсутні (рис. 2).

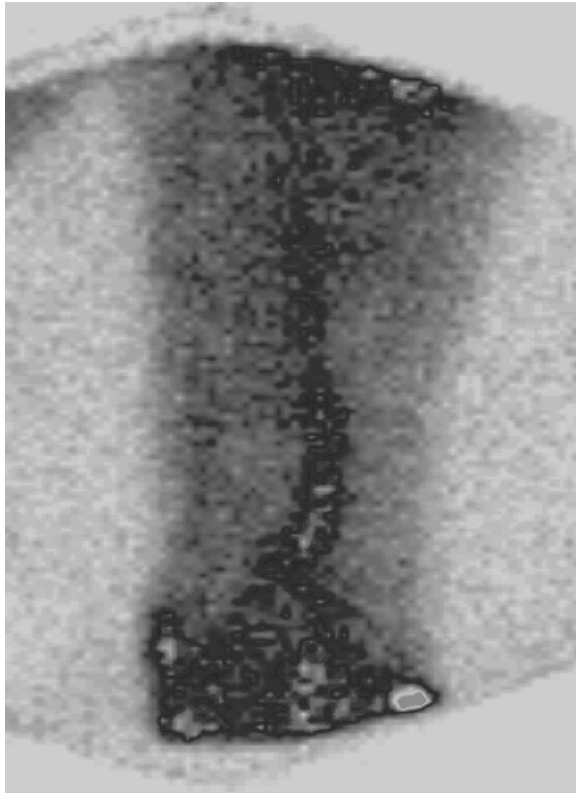


Рис. 2. Флебосцинтиграма в горизонтальному положенні: НПВ прохідна

Середній час транспорту радіофармпрепарату від початку введення становив:

- по венах гомілки – (10 – 17) секунд;
- по стегново-здухвинному сегменту – (4 – 5 секунд);
- НПВ – (10 секунд).

Середній час транспорту радіофармпрепарату по НПВ був у межах 10 сек. (рис. 3)

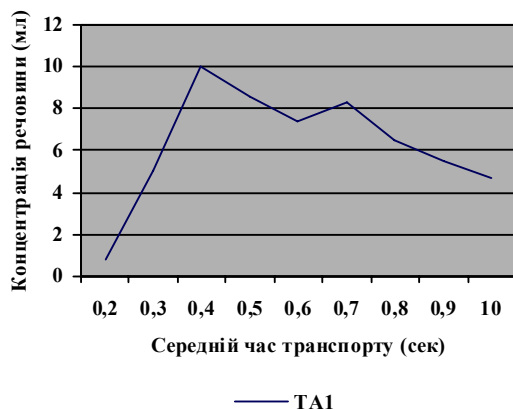


Рис. 3. Середній час транспорту радіофармпрепарату по НПВ через 1 рік після қааплікації

У місці қааплікації при збереженні прохідності НПВ на флелосцинтиграмах спостерігалася незначна затримка радіофармпрепарату (рис. 4).

Зображення нижньої порожнистої вени та контрастованих здухвинних вен чітко, гомогенне, колатерального відтоку немає.

Прохідність нижньої порожнистої вени та реканалізація дистального русла при збереженому об'ємному кровоплині дозволяє прогнозувати задовільні функціональні результати лікування у віддаленому періоді.

Негативний вплив на венозний відтік при оклюзії здухвинно-кавального сегмента значно вищий, ніж підколінно-гомілкового. Разом з тим, виключення його з кровообігу частково компенсується за рахунок перетоків на контр-латеральну сторону, поперекових та вен передньої черевної стінки (рис. 5).

Шунти мають колатеральний тип будови, проте ізольоване ураження даного колектора може не викликати тяжких функціональних порушень, особливо якщо гомілково-підколінний та стегновий венозні сегменти прохідні [7].

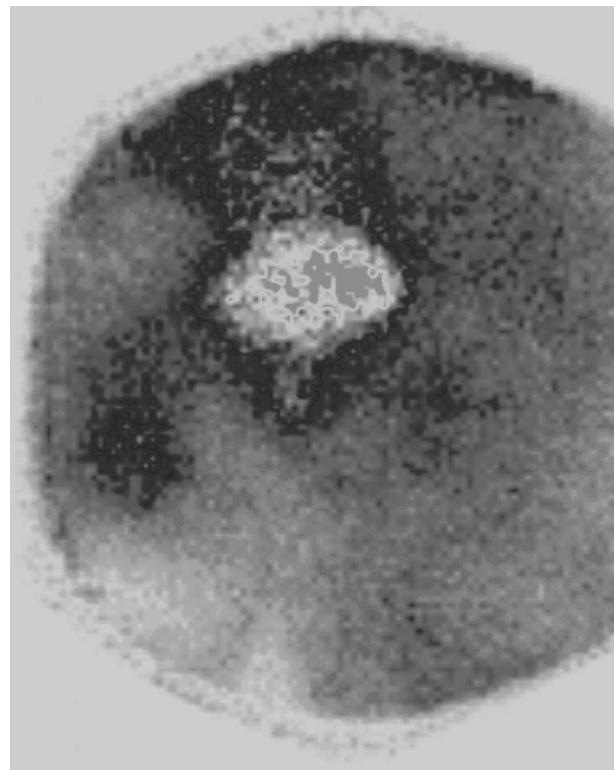


Рис. 4. Флебосцинтиграма: прохідний здухвинно-кавальний сегмент

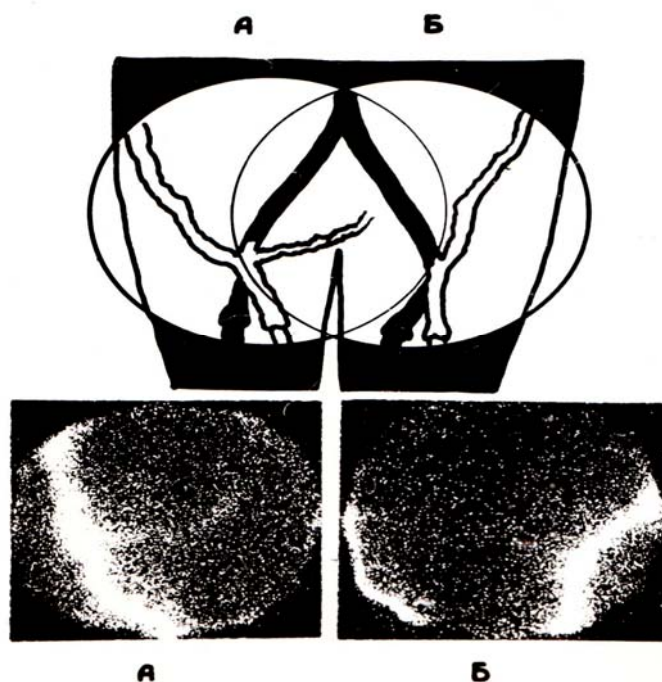


Рис. 5. Схема стегново-здухвинно-кавальної оклюзії: А – справа, Б – зліва з радіосцинтиграмами колатерального відтоку

Основні шляхи колатерального відтоку здатні забезпечити 55 – 65% (за рахунок перетоку на протилежну сторону), хребтові вени до – 50%,

вени передньої черевної стінки до – 25%, гонадні вени до – 25%, поперекові вени до – 40% (рис. 6).

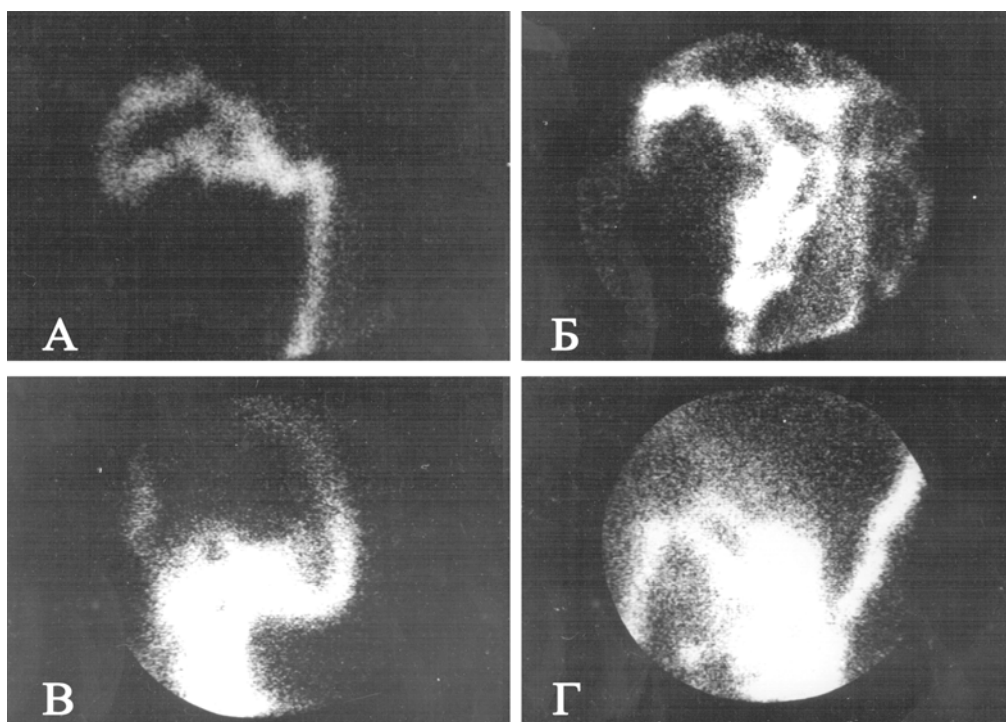


Рис. 6. Шляхи венозного відтоку при стегново-кавальній оклюзії визначені радіосцинтиграфічно:

- А. Венозний перетік по соромній вені;
- Б. Перетік по соромній та гонадній вені;
- В. Перетік по венах передньої черевної стінки та частково по поперекових венах;
- Г. Перетік по гонадних та венах передньої черевної стінки.

Пропускна здатність шунтів не приводить до вираженого застою в спокої, між тим в умовах фізичного навантаження можна говорити про часткову компенсацію венозного відтоку. Описані вище клінічні прояви характерні тільки для сегментарного ураження. При тромботичній оклюзії дистального русла об'ємний кровотік стає недостатнім у спокої, оскільки з кровотоку виключається частина шунтів: соромні вени, вени передньої черевної стінки, у зв'язку з чим компенсаторні можливості зменшуються на 50%. Ця обставина змушує задуматися про відновлення прохідності при розповсюдженому тромбозі з ураженням здухвинно-кавального та дистальних сегментів системи НПВ. Навіть висока, але ізольована, оклюзія НПВ може не викликати важких порушень гемодинаміки при збереженій прохідності дистального русла і нормальній роботі м'язово-венозної помпи гомілки [7]. Найбільш тяжкі порушення венозної гемодинаміки в нижніх кінцівках виникають при оклюзії стегового колектора, в який впадають не тільки глибокі, але й поверхневі вени, тому при оклюзії останнього всі відомі шляхи відтоку крові перекриті. Компенсація відтоку крові виникає за рахунок вен передньої черевної стінки,

системи глибокої вени стегна та внутрішньої здухвинної вени і становить 60 – 80% від необхідної величини. Цей рівень визначає межу, і при навантаженні кровотік практично не збільшується. Стегново-здухвинний сегмент не має магістральних шунтів, що і визначає обмежені функціональні резерви та значний негативний вплив на дистальний та проксимальний сегменти, та в майбутньому формує хронічну венозну недостатність. Все вищенаведене спонукає до активної хірургічної тактики при оклюзії здухвинно-кавального венозного сегмента.

ВИСНОВКИ

1. Радіоізотопна діагностика – це метод, за допомогою якого можна отримати об'єктивну характеристику стану венозного русла нижніх кінцівок, оцінити функцію венозного повернення, контролювати хід лікування та його результати з позиції функціонального стану.

2. Ультразвукова діагностика дозволяє не тільки діагностувати наявність та поширеність тромбозу, але й оцінити гемодинамічні зміни показників регіонарного кровообігу в системі НПВ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чернуха Л.М. Венозные тромбозы нижних конечностей. Возможно ли решение проблемы сегодня? / Л.М. Чернуха, П.И. Никульников, А.А. Гуч [и др.] // Клініч. флебологія. — 2008. — №1 — С. 4-11.
2. Каралкин А.В. Возможности радионуклидной флебографии при посттромбофлебитической болезни / А.В. Каралкин, В.Ю. Богачев, С.Г. Гаврилов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2000. — № 3. — С. 32- 48.
3. Кириенко А.И. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии / А.И. Кириенко, А.А. Матюшенко, В.В. Андрияшкин // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4 (5). — С. 160-163.
4. Леманев В.Л. Клиническая и ультразвуковая диагностика острых венозных тромбозов / В.Л. Леманев, Е.В. Кунгурцев, Е.Ю. Трофимова [и др.] // Хирургия. — 2008. — № 5. — С.11-16.
5. Русин В.І. Хірургічне лікування пацієнтів з венозними тромбозами стегово-клубової локалізації / В.І. Русин, Ю.А. Левчак, П.О. Болдіжар // Хірургія України. — 2009. — № 2. — С. 19-23.
6. Ультразвукова діагностика змін кровотоку

при пухлинних тромбозах нижньої порожнистої вени / В.І. Русин, В.В. Корсак, Ю.А. Левчак [та ін.] // Укр. журнал хірургії. — 2011—№ 4(13). — С. 142-146.

7. Функциональная анатомия венозного русла нижних конечностей и основание хирургического вмешательства при острых флеботромбозах / А.В. Каралкин, А.В. Дубровский, Г.Д. Саитова [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2004. — № 4. — С. 34- 39.

8. Эффективность тромбэктомии у больных с эмбологенным тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Е.В. Кунгурцев, И.П. Михайлов [и др.] // Материалы XXI междунар. конф. сердечно-сосудистых хирургов: “Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия”. — Самара, 2009. — Т.15, №2. — С. 219-225.

9. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolus / N.M. Hacking, A.D. Hellewell [et al.] // Anaesthesia Intensive Care Med. — 2006. — Vol. 7, N 12. — P. 449-452.

10. Rutherford R. Prevention and medical treatment of acute deep venous thrombosis / R. Rutherford // Vascular Surgery. — 2005. — Vol. 6. - P. 45-56.



УДК 616.383-005-002.1-036:611.38

В.Г. Грома

КЛІНІКО-АНАТОМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ БРИЖОВОГО КРОВОТОКУ

Харківський національний медичний університет
кафедра хірургії №1
(зав. – д. мед. н., проф. В.В. Бойко)

Ключові слова: гостре порушення брижового кровотоку, анатомічні особливості мезентеріального русла

Key words: acute disorder of mesenteric blood flow, anatomic features of mesenteric bed

Резюме. В работе на значительном клиническом материале представлены особенности и закономерности возникновения и течения основных форм острой мезентериальной ишемии в зависимости от анатомических характеристик артериального и венозного русел в бассейнах верхних и нижних брыжеечных сосудов.

Summary. In the work basing on considerable clinical material, features and regularities of occurrence and course of main forms of acute mesenteric ischemia are presented in dependance with anatomic characteristics of arterial and venous beds in the basins of upper and lower mesenteric vessels.

Гостре порушення кровотоку в басейнах брижових судин - одне з найважчих захворювань органів черевної порожнини, що вимагає надання невідкладної хірургічної допомоги. За даними багатьох авторів, летальність при цьому захворюванні може сягати 95%-97% серед неоперованих хворих і 80%-95% серед оперованих [4, 7, 9].

В основі патологічного стану лежить гостра ішемія кишечника, причиною якої є порушення кровотоку в басейнах брижових судин. Гостра ішемія кишечника зазвичай розвивається на фоні розповсюдженого атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, коронарокардіосклерозу, перенесених раніше інфаркту міокарда чи інсульту головного мозку, тромбофлебиту, ожиріння, цукрового діабету, цирозу печінки та ін. [1, 2].

Як ранні, так і пізні клінічні ознаки гострої мезентеріальної ішемії непатогномонічні. Симптоматика залежить від стадії патологічного процесу і форми гострого порушення кровотоку. Частіше за все в початковий період клінічна картина захворювання визначається лише проявами гострого порушення брижового кровотоку, з плином часу на перший план виступають прояви інфаркту кишечника [3, 6].

Кровоносна система органів черевної порожнини має величезну і воістину дивовижну пластичність, що дозволяє організму добре адаптуватися до гостро і хронічно змінених умов васкуляризації. Це зумовлено, перш за все, наявністю відповідного анатомічного субстрату у вигляді складно розгалуженої судинної мережі з її основними і резервними шляхами кровопостачання та крововідтоку, з яких компенсаторно формуються потужні колатеральні системи. Одним з провідних напрямків сучасної

ангіології є вивчення специфіки органного кровообігу. Щоб зрозуміти його особливості, необхідно, в першу чергу, виявити структурні та просторові відношення між судинними компонентами [2, 5, 8].

У зв'язку з цим нами поставлено за мету встановлення закономірностей виникнення та паралелей перебігу між анатомічною будовою судинного русла брижі та особливостями клінічного плину основних форм гострої мезентеріальної ішемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами вивчені дані 473 історій хвороб пацієнтів з порушеннями кровотоку в басейнах брижових судин за період з 1997 р. по 2011 р., що знаходились на лікуванні у клініці ДУ «Інституту загальної та невідкладної хірургії НАМН України». Серед усіх обстежених більшість склали чоловіки - 326 (68,92%) хворих; 364 пацієнти (76,95%) були в працездатному віці.

Усі хворі після госпіталізації до клініки пройшли комплексне обстеження, що включало загальноклінічне обстеження, поглиблені лабораторні та інструментальні дослідження з переважним використанням сучасних неінвазивних та малоінвазивних методик.

Статистична обробка результатів виконана на РС IBM Pentium III з використанням варіаційно-статистичного методу за допомогою програми Excel з пакету Microsoft Office 2007 з використанням методу кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення анамнестичних даних показало, що у 285 пацієнтів гостра мезентеріальна ішемія (ГМІ) виникла на тлі оклюзивних порушень

кровотоку в басейнах брижових артерій. У більшості хворих (198 - 69,5%) розвиток патологічних змін був викликаний тромбозом брижових артерій: верхньої брижової артерії – 160 випадків (80,8%), нижньої брижової артерії – 14 (7,1%), поєднані оклюзії декількох гілок черевної аорти – 24 пацієнти – 12,1 % (серед них: ВБА з черевним стовбуром (ЧС) - у 2 випадках, ВБА з ЧС та НБА – 11, ВБА та НБА – 11). При визначенні протяжності тромботичної оклюзії в системі ВБА у хворих з ізолюваним ураженням цієї магістралі встановлено, що з 160 спостережень у 127 хворих тромб локалізувався в гирлі ВБА або в довколишньому (до 1,5 см) сегменті магістралі. Причиною його зародження був стеноз (на 50% - 75% і більше) вказаного відділу магістралі, викликаний утворенням фіброзних атеросклерозних бляшок, нерідко з кальцинозом і виразкою. У 38 (29,9%) з цих пацієнтів виявлено також продовжений тромбоз дистальних відділів стовбура артерії і її гілок, а сама магістраль була дифузно уражена атеросклерозом.

У 13 випадках (8,1%) оклюзія ВБА була зумовлена пристіночним тромбозом аорти, що розповсюджувався на гирло артерії. Стовбур і периферичні гілки цієї магістралі не містили тромботичних мас, хоча і були у 8 пацієнтів атеросклеротично змінені. У 9 спостереженнях тромб обтуривав стовбур ВБА в його середньому сегменті - на відстані 2,5-3 см і більше від гирла, включаючи рівень відходження середньої ободової артерії. У всіх цих спостереженнях виявлявся виражений атеросклероз початкового відділу магістралі зі стенозуванням його просвіту бляшками і периферичним продовженням тромбозом. У 7 пацієнтів тромботичні маси закупорювали стовбур ВБА на протязі від середньої товстокишкової артерії практично до клубово-ободової артерії, гирло і початковий відділ магістралі були прохідні. Патологія периферичних гілок ВБА діагностована у 4 (2,5%) хворих. При цьому атеросклеротично змінений стовбур артерії був прохідний, а тромботичні маси локалізувалися в дистальних відділах стовбура і в гілках першого порядку.

Ізолюваний тромбоз нижньої брижової артерії спостерігали у 14 хворих. У 3 випадках спостережень причиною її оклюзії була аневризма черевної аорти. Коли аневризматичний мішок наповнювався тромбами - НБА оклюзувалась. В інших випадках спостерігався локалізований атеросклероз НБА з частковим або повним порушенням її прохідності.

Емболія ВБА діагностована у 87 (30,5%)

хворих. При ретроспективному аналізі етіологічних чинників встановлено, що у 51,7% випадків (45 хворих) джерелом емболії були тромби в лівому передсерді, зумовлені фібриляцією і мерехтінням передсердя; пристіночні тромбози, що розвинулися при інфаркті міокарда та постінфарктних аневризмах лівих відділів серця - у 19 спостереженнях (21,8%); вегетації та тромбоутворення на уражених або протезованих мітральному або аортальному клапанах – 11 випадків (12,4%), при септичному ендокардиті і міграції часток атероматозних бляшок в аорті – по 3 випадки (3,4%) у кожному. У 6 спостережуваних нами хворих (6,9%) джерело емболії не було встановлено. У 15 пацієнтів (17,2%) гострій оклюзії верхньої брижової артерії передувала емболічна закупорка магістральних артерій інших систем, зокрема, артерій нижніх і верхніх кінцівок - у 6 хворих (6,9%), сонних артерій - у 5 (5,7%), ниркових - у 2 (2,3%), селезінкової артерії - в 1 хворого (1,1%).

Як показали проведені нами цілеспрямовані клініко-інструментальні та патологоанатомічні дослідження, оклюзуючі ВБА емболи виявлялися найчастіше в місцях анатомічного звуження судини - в області відходження однієї з найбільших її гілок - середньої товстокишкової артерії. Така локалізація емболів на ділянці між першою порожньокишковою гілкою та середньою ободовою артерією з оклюзією її гирла відзначена у 48 (55,2%) спостереженнях. У 26 (29,9%) хворих ембол закупорював дистальні відділи ВБА аж до відходження клубової товстокишкової артерії, або, фрагментуючись, розміщувався в більш периферичні ділянки судини чи його гілки. В інших випадках, зазвичай, при ураженні ВБА великим емболом останній закупорював початковий відділ магістралі - до відходження середньої товстокишкової артерії.

Протяжність ішемізованих ділянок кишкового тракту при емболії ВБА варіювала залежно від рівня оклюзії магістралі від осередкових і сегментарних (при периферичній оклюзії) до обширних і субтотально-тотальних (при центральній емболії, викликаний закупоркою початкового відділу стовбура ВБА на ділянці до відходження середньої товстокишкової артерії або на цьому рівні). Поширені ішемічні розлади кишечника при емболії ВБА становили значний відсоток випадків - 82,3% (72 хворих), з яких тотальне ураження тонкої, висхідної та попереочно-ободової - 29 випадків.

Випадків емболічного ураження НБА не спостерігалось. Така особливість пояснюється анатомічними особливостями відходження

магістралей від аорти - НБА і ЧС відходять під прямим кутом відносно вузьким гирлом (≤ 1 см), у той час як ВБА в більшості випадків відходила досить широким гирлом (від 1 см до 5 см) під гострим кутом до дистального відділу аорти.

Досить велику групу хворих (98 – 20,7%) склали пацієнти з ішемічними розладами кишечника на тлі ушкоджень брижі або стінки кишечника, що мали негативний вплив на його кровопостачання. Це становило 12% випадків усіх ушкоджень органів черевної порожнини. Чоловіків було 87 (88,8%), жінок — 11 (11,2%). Основними причинами ушкоджень кишечника і його брижі були закрита травма живота й колото-різані поранення, рідше вогнепальні ушкодження. Торакоабдомінальні поранення становили 9,7% усіх ушкоджень. У стані шоку доставлено 65,0% пацієнтів. Більше 60% постраждалих при госпіталізації перебували в стані алкогольного сп'яніння.

Ізольовані пошкодження тонкої кишки і (або) її брижі встановлено нами у 41 хворого, у 47 - ушкодження брижі чи власне самої товстої кишки. Відносно рани до просвіта кишки виділяли пошкодження проникаючі і непроникаючі. Серед останніх розрізняли забої стінки кишки з крововиливами з боку слизової і (або) серозної оболонки, забої стінки з підсерозними гематомами і крововиливами в товщу стінки, гематоми стінки та її брижі, поздовжні розриви брижі, поперечні розриви брижі кишки, відрив брижі з некрозом кишки, відрив брижі без некрозу кишки, гематому заочеревинної частини кишки і ушкодження, проникаючі в просвіт кишки (розрив або рана кишки, що займає 1/3 кола, розрив чи рана кишки, що займає 1/2 кола, розрив чи рана кишки, що займає більше 1/2 кола або повний розрив, наскрізні поранення). Залежно від локалізації ушкодження відносно до стінки кишки виділяли розриви і (або) поранення брижового і протибрижового країв кишки; за кількістю ушкоджень - поодинокі і множинні розриви і (або) поранення.

У 10 постраждалих ушкодженими виявилися відразу кілька відділів кишечника. Наскрізні поранення кишки виявлено у 9 (9,2%) пацієнтів. Ізольована травма товстої кишки траплялася в 26,6% випадків, тонкої — в 28,6%, у решти були множинні ушкодження органів. Найчастіше разом із товстою кишкою ушкоджувалися тонка кишка, шлунок, печінка, підшлункова залоза. Розлитий або загальний перитоніт діагностовано у 22 (22,5%) постраждалих.

Під час проведення ревізії черевної порожнини особливо ретельно оглядали брижовий

край кишки для своєчасного виявлення невеликих ран, прикритих гематомою. Особливо небезпечними були пошкодження задньої стінки висхідної або низхідної ободової кишки, що виникали при колото-різаних ранах поперекової ділянки. Спостерігалось 3 подібні випадки.

Однак найтяжчу групу становили постраждалі з відривом від брижі тонкої або ободової кишок та розвитком гангрені відповідної ділянки кишки (11 хворих). У 6 випадках ушкоджувалися головні стовбури брижових судин: верхньої - 4 пацієнти, нижньої - 1 і в одного хворого були пошкоджені обидві артерії. У решти потерпілих були пошкоджені судини другого і третього порядків, при цьому в 3 із них одночасно з відривом від брижі та некрозом тонкої кишки було констатовано відрив і некроз товстої кишки.

У 42 хворих нами виявлено гостре порушення венозного брижового кровотоку. Чоловіків було 24 (57,1%), жінок - 18 (42,9%). Переважали особи похилого (28,6%) і старечого (40,5%) віку. До 6 годин від перших проявів захворювання госпіталізовано лише 4 (9,5%), решта - у більш пізні строки. Частина (7 хворих — 16,7%) були госпіталізовані шляхом переведення з інших стаціонарів, де вони знаходились на лікуванні з приводу іншої патології. При вивченні етіопатогенетичних факторів гострого тромбозу брижових вен виділені дві групи: 1) тромбофлебії, що виникали в результаті місцевого запального процесу в черевній порожнині (гострий апендицит, міжпетельний абсцес та ін.) або травматичних ушкоджень (защемлення, завороти та ін.); і 2) флеботромбози, що характеризувалися утворенням у просвіті вени тромбу, фіксованого до стінки вени та повністю або частково («флотуючий тромб») обтуруючого судину. У його виникненні мали значення зміна внутрішньої стінки судини, підвищення зсідання крові й уповільнення плинності крові. У наших спостереженнях основними передумовами виникнення гострого тромбозу брижових вен (ГТБВ) були злоякісні пухлини, портальна гіпертензія, панкреатит, перфорація порожнинних органів, перитоніт, травма живота, використання пресорних амінів, оперативні втручання на органах черевної порожнини в анамнезі (відкриті чи лапароскопічні) та ін. За нашими даними, підвищений ризик гострого венозного мезентеріального тромбозу мали зловживаючі палінням та жінки, які приймали оральні контрацептиви. Нерідко у пацієнтів при більш глибокому зборі анамнезу вдавалось виявити стани, схильні до гіперкоагуляції. Рак, портальна гіпертензія, тромбоз глибоких вен

чи тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі є важливими факторами ризику, на які обов'язково слід акцентувати увагу при зборі анамнезу. Ніякої першопричини ми не знайшли у 6 (14,2%) пацієнтів з діагностованим ГТБВ.

Тромбоз брижових вен зазвичай починався латентно. У більшості наших спостережень (54,8%) спостерігали підступний початок симптомів, які описувались хворими як невизначений дискомфорт у животі, що розвивався і прогресував протягом 3-7 діб. Тривалість захворювання до яскравого прояву симптомів або постановки діагнозу набагато більша, ніж при оклюзії артерій. Як і у випадку гострого артеріального мезентеріального тромбозу, пацієнти скаржилися на невизначений біль, непропорційно інтенсивний тому, що виявлявся під час об'єктивного обстеження. Також нерідко відзначалися здуття живота, зміна функціонального стану кишечника (у вигляді діареї), нудота і невиражена лихоманка, ослаблення аускультативних шумів у животі. Ознаки гострого живота виникали пізно.

Гострий початок захворювання проявлявся спастичним болем у епігастральній або навколупупковій ділянці, нудотою, блювотою і діареєю. При фізикальному обстеженні, як правило, виявляли поширену болючість і здуття живота. Крім того, відзначалися ознаки гіповолемії. Симптоми подразнення очеревини і шоку давали можливість припустити інфаркт кишки і свідчили про поганий прогноз.

Гостра неоклюзивна мезентеріальна ішемія діагностована нами у 35 хворих. Причиною початку захворювання у цих хворих були: миготлива аритмія – у 9 (25,7%) хворих, кардіогенний шок, викликаний інфарктом міокарда – у 5 (14,3%), гостра серцева недостатність іншого генезу – у 4 (11,4%), прийом наркотичних речовин – 3 (8,8%), деструктивні форми гострого панкреатиту – 3 (8,6%), передуючі резекції аневризми черевної

аорти у зв'язку з її розривом – у 6 (17,1%) та аортостегнове протезування при синдромі Леріша – у 2 (5,7%), по одному випадку інші причини: гостре порушення мозкового кровообігу з гіпотонією, карбоперитоніум, травма живота. Характерно також, що у 57,1% хворих встановлено застосування напередодні нападу серцевих глікозидів чи діуретиків.

Інші хворі склали групи з гострими порушеннями брижового кровотоку при гострій кишкової непрохідності на тлі защемленої грижі, завороту кишечника, злукової хвороби очеревини, гострих виразок тонкої і товстої кишок, ішемічного коліту та ще більш рідкісних причин.

ВИСНОВКИ

1. На сьогодні основними різновидами гострих порушень брижового кровотоку є: оклюзія живильних судин – 60,3%, ішемічні розлади на тлі ушкоджень брижі або стінки кишечника – 20,7%, портomesентеріальний тромбоз – 8,9% та неоклюзивна мезентеріальна ішемія – 7,4%.

2. Анатомічні особливості будови верхніх брижових судин (нахил при відходженні від аорти, діаметр гирла, наявність міжбасейнових анастомозів та ін.) зумовлюють переважне, або й вибіркоче залучення їх в ішемічний процес.

3. Низькі показники тяжких ішемічних розладів у басейні нижніх брижових судин пояснюються, в першу чергу, наявністю розвинених міжбасейнових колатералей; їх відсутність чи одночасна обструкція є необхідною умовою виникнення гангрени лівої половини ободової кишки.

4. Наявність критичних точок кровопостачання (маргінальна артерія та ін.) є сприяючим, а інколи й провокуючим фактором до виникнення минулих та хронічних розладів кровопостачання кишечника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баешко А.А. Причина и особенности пораженного кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения / А.А. Баешко, С.А. Климук, В.А. Юшкевич // Хирургия. - 2005. - №4. - С. 57-63.

2. Даниленко І.А. Клініка та діагностика гострих порушень мезентеріального кровообігу / І.А. Даниленко // Хірургія України. - 2011. - №1. - С. 53-60.

3. Игнатович И.Н. Острая непроходимость верхней брыжеечной артерии с массивным некрозом тонкой кишки / И.Н. Игнатович, О.П. Пашкевич // Хирургия. - 2008. - №12. - С. 56-57.

4. Кашибадзе К.Н. Ретроспективный анализ ре-

зультатов лечения больных с диагнозом инфаркт кишечника и построение стандарта действия / К.Н. Кашибадзе // Анналы хирургии. - 2006. - №5. - С. 48-53.

5. Орел Ю.Г. Прогноз гострої мезентеріальної ішемії / Ю. Г. Орел // Практична медицина. - 2008. - № 5. - С. 183-185.

6. Причины ошибок при тромбозе мезентериальных сосудов / А.Г. Гринцов, В.Н. Буценко, Ю.Л. Куницкий, Ю.А. Шаповалова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2008. - Т. 8, №1-2 (21-22). - С. 50-53.

7. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community / M. Stamatakis, C. Stefanaki, D. Mastrokalos, H. Arampatzi [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 216, N 3. – P. 197-204.

8. Paterno F. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine / F. Paterno, W.E. Longo //

Radiol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 46, N 5. – P. 877-885.

9. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology / I.G. Schoots, G.I. Koffeman, D.A. Legemate, M. Levi [et al.] // *Br. J. Surgery.* – 2004. – Vol. 91, N 1. – P. 17-27.



УДК 616.714 + 616.831] – 001 – 089.875 – 089.844

А.Г. Сірко

ПЛАСТИКА ДЕФЕКТІВ ЧЕРЕПА ПІСЛЯ ДЕКОМПРЕСИВНИХ КРАНІЕКТОМІЙ З ПРИВОДУ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО
(зав. – засл. діяч науки та техніки, д. мед. н., проф. Л.А. Дзяк)

Ключові слова: краніектомія,
декомпресивна трепанація,
реконструкція скеліття черепа,
тяжка черепно-мозкова травма
Key words: craniectomy,
decompressive surgery, calvarial
reconstruction, heavy traumatic brain
injury

Резюме. Проведен аналіз 84 реконструктивних операцій після декомпресивних краніектомій (ДК), виконаних по поводу тяжкої черепно-мозкової травми. Розміри дефектів черепа коливались від 55,8 до 149 мм (в середньому $100,6 \pm 16,2$ мм). Пластика аутокості, яка зберігалась в мезогастральній області передньої брюшної стінки, виконана 35 больними (41,7%). Пластика титановими пластинами виконана 48 больними (57,1%). В 38 випадках застосовували стандартні титанові сітчасті пластини (ТСП) «ажур» розмірами $100 \times 100 \times 0,6$ мм з радіусом сфери 130 мм виробництва «Конмет» (Росія). 10 больним виконана пластика титановими імплантатами, виготовленими за допомогою системи автоматизованого проєктування та комп'ютерного моделювання (САПР/КМ). Випадків інфекційних ускладнень після проведення краніопластики не відзначалося. Ні в одному випадку не проводилося видалення встановлених імплантатів. Серед пацієнтів, яким була виконана пластика аутокості, 65,7% назвали свої результати відмінними, 22,9% – хорошими та 11,4% – задовільними. Після пластики титановими імплантатами відмінний результат відзначали 70,8% оперованих больних, хороший результат – 27,1% та задовільний тільки 2,1% больних. Близько імунної сумісності та низької вартості операції кістковий лоскут пацієнта є найкращим матеріалом для краніопластики після ДК. Рекомендовані терміни пластики після ДК становлять 2 – 3 місяці для аутокості та 4 – 6 місяців для титанових імплантатів.

Summary. Analysis of 84 reconstruction surgeries after decompressive craniectomy (DC) for heavy traumatic brain injury has been done. Sizes of cranial defects varied from 55,8 to 149 mm (mean value, $100,6 \pm 16,2$ mm). Plastic surgery using autogenous bone which had been stored in mesogastric area of anterior abdominal wall was performed to 35 patients (41,7%). Plastic surgery using titanium plates was performed to 48 patients (57,1%). In 38 cases, standard $100 \times 100 \times 0.6$ mm "openwork" ("azhur") titanium wire meshes (TWM), sphere radius of 130 mm, produced by Conmet (Russia) were used. 10 patients undergone plastic surgery with titanium implants produced using computer-aided design and modeling system (CAD/CAM) No infectious complications after cranioplasty were registered. None of the cases required

removal of installed implants. 65.7% of patients who underwent plastic surgery using autogenous bone estimated their results as excellent, 22.9%, – as good and 11.4%, – as satisfactory. Following plastic surgery with titanium implants, 70.8% of patients claimed that they had excellent result, 27.1%, good and only 2.1%, – satisfactory. Owing to immune compatibility and low cost of the surgery, autogenous bone flap is the best material for cranioplasty following DC. Recommended term for plastic surgery using autogenous bone is from 2 to 3 months after DC. Optimal term for cranioplasty with titanium plates is from 4 to 6 months.

Тяжка черепно-мозкова травма (ТЧМТ) є однією з головних причин смертності та інвалідності серед населення, особливо серед молоді. Важливість лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) у пацієнтів з ЧМТ стала очевидною досить давно. У випадках наявності внутрішньочерепної гіпертензії для зниження ВЧТ застосовується декомпресивна краніектомія (ДК) [17]. Згідно з даними багатьох останніх публікацій, хірургічна декомпресія з розкриттям твердої мозкової оболонки є кращою, ніж консервативне лікування для пацієнтів з вираженим набряком головного мозку [10, 15]. У зв'язку зі збільшенням частоти застосування ДК у хворих з тяжкою ЧМТ питання пластичного закриття дефектів черепа (краніопластики) залишаються актуальними.

Хірургічна корекція дефектів черепа має дві головні мети: захист головного мозку та задовільний косметичний результат. Імплантований матеріал має бути стійким і мати низький ступінь відторгнення організмом людини [14]. З точки зору імунологічної сумісності, оптимальною процедурою вважається реімплантація клаптя власної кістки пацієнта, видаленого під час першої операції. Проте у великій кількості випадків неправильне зберігання, перевищення часу операції та анатомічні умови можуть призвести до втрати кісткового клаптя [4, 13]. Зараз обговорюється велика кількість способів зберігання кісткових клаптів, але досі жоден з них не забезпечив результатів, які б перевищували ті, які можна досягти з матеріалами, що не розсмоктуються самі. Останні розробки базуються на остеокондуктивних матеріалах, які розсмоктуються самі, тканинній інженерії [19, 20], остеоіндукції через фактори росту і генний терапії [16, 21], але, незважаючи на перспективні результати експериментів на тваринах і попередніх досліджень, цінність цих нових технологій ще не доведена в масштабних довгострокових клінічних дослідженнях.

Поки це не відбудеться, хірург може обирати один з існуючих методів краніопластики. Висока біосумісність і клінічна надійність була показана численними матеріалами [6], зокрема, поліметилметакрилатом (ПММА), титаном, різними

видами кераміки (наприклад, гідроксиапатит), вуглецевими матеріалами та іншими. Проте ще не зрозуміло, який матеріал забезпечує найкращий загальний результат.

Система автоматизованого проектування і комп'ютерного моделювання (САПР/КМ) матеріалів для краніопластики покращують косметичний результат, а також мінімізують операційний час, необхідний для встановлення пластини [3]. Титанові пластини, спроектовані за допомогою САПР/КМ, є відмінним матеріалом для краніопластики завдяки їхній міцності, низькому рівню інфікування, біосумісності, експлуатаційним характеристикам та придатності до післяопераційної діагностичної візуалізації, але ними часто нехтують через їх високу вартість. У літературі описано не дуже багато досліджень довгострокових результатів краніопластики.

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було провести аналіз реконструктивних операцій після декомпресивних краніектомій (ДК) з обґрунтуванням матеріалу закриття кісткового дефекту та термінів проведення пластичної операції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У відділенні церебральної нейрохірургії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» з січня 2006 року по травень 2010 року оперовано 84 хворих з дефектами черепа після ДК з приводу тяжкої черепно-мозкової травми. Односторонні дефекти були у 82 хворих. В одному випадку зустрічався двосторонній дефект черепа, ще в одному випадку був місце дефект черепа після біфронтальної ДК.

Розміри дефектів черепа у хворих коливалися від 55,8 до 149 мм (в середньому $100,6 \pm 16,2$ мм). З метою стандартизації вимірювання розміру дефекту проводилось за післяопераційним КТ зображенням на одному й тому ж рівні. Визначався передньо-задній розмір дефекту на рівні отвору Монро (рис. 1).

Залежно від матеріалу закриття дефекту черепа умовно виділено дві групи хворих. Хворі, яким проведена пластика черепа аутокісткою, віднесені до першої групи. У другій групі пластика дефектів черепа виконувалась титановими імплантатами.

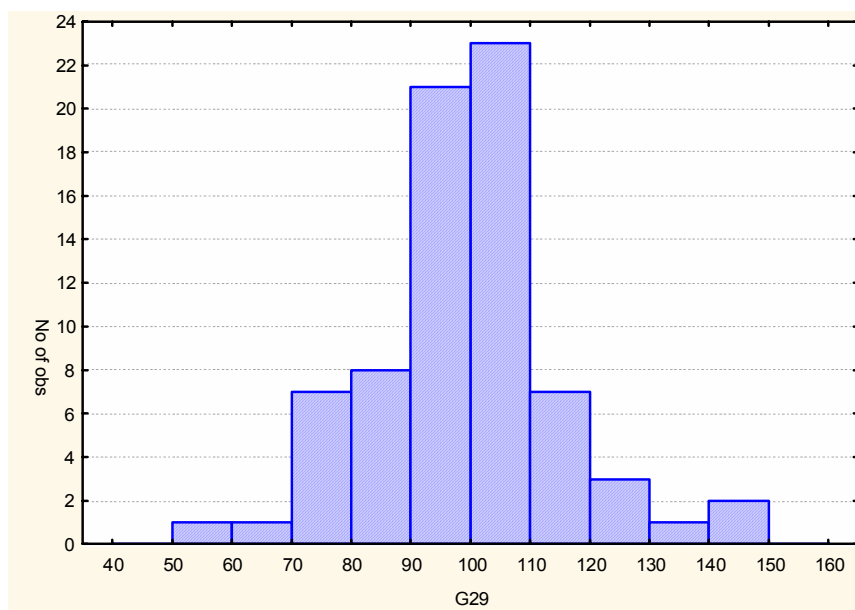


Рис. 1. Діаграма розподілу потерпілих залежно від передньо-заднього розміру дефекту черепа на рівні отвору Монро

Примітка: по осі абсцис – розміру дефекту в мм, по осі ординат – кількість хворих.

Пластика аутокісткою, яка зберігалася в мезо-гастральній ділянці передньої черевної стінки, виконана 35 хворим (41,7%). Слід зазначити, що імплантація кісткового клаптя на передню черевну стінку після ДК виконувалась відповідно до розробленого нами способу [1].

Пластика титановими імплантатами виконувалася у випадках, коли не вдавалося зберегти власний кістковий клапоть хворого. Можливі причини втрати власного кісткового клаптя представлені в таблиці.

Причини втрати власного кісткового клаптя

Причина втрати	Кількість хворих	%
Наявність багатоуламкового перелому в місці проведення ДК	23	46,9
Великі розміри додаткової резекції скроневої кістки (до рівня дна середньої черепної ямки)	9	18,4
Забруднення рани	8	16,3
Пізнє звернення хворого щодо пластичної операції	5	10,2
Запалення рани на передній черевній стінці, що потребувало видалення кісткового клаптя	4	8,2

Майже в половині випадків (46,9%) втрата кісткового клаптя відбувалася внаслідок його руйнування через наявний багатоуламковий перелом у місці проведення трепанації черепа. У 9 (18,4%) хворих збереження кісткового клаптя не проводилась у зв'язку з тим, що його розміри були значно меншими від розмірів створеного дефекту черепа. Сильне забруднення рани у 8 (16,3%) випадках проникаючої травми стало протипоказанням для імплантації кісткового клаптя

на передню черевну стінку. У 5 (10,2%) хворих пізнє звернення хворого щодо пластичної операції призвело до значної резорбції кісткового клаптя. У 4 (8,2%) випадках відзначалося запалення рани на передній черевній стінці, що потребувало видалення кісткового клаптя в різні терміни часу з моменту проведення першої операції.

Пластика титановими пластинами виконана 48 хворим (57,1%). У 38 випадках застосовували

стандартні титанові сітчасті пластини (ТСП) «ажур» розмірами 100*100*0,6 мм з радіусом сфери 130 мм виробництва «Конмет» (Росія). Титановий імплантат встановлювався після оголення країв дефекту черепа без відкриття твердої мозкової оболонки. При наявності напруження м'яких тканин у ділянці операції встановлення пластини супроводжувалося гіпервентиляцією, або ж до цього проводили дренаж СМР протягом кількох хвилин. Центральні шви на тверду мозкову оболонку накладалися згідно зі стандартним протоколом.

10 хворим виконана пластика титановими імплантатами, розробленими за допомогою САПР/КМ. Титанові пластини, виготовлені на основі індивідуальної стереолітографічної моделі, встановлювали при великих (більше 10 см у діаметрі) і складних за формою дефектах черепа. Одному з цих пацієнтів проведено пластику біфронтального дефекту черепа. Одному хворому (1,2%) виконана комбінована пластика двостороннього дефекту: стандартною ТСП з одного боку та аутокісткою з іншого.

Нагляд за хворими після операції краніопластики включав заповнення анкети з питаннями про суб'єктивну оцінку болю і задоволення від косметичного результату на основі двох 100-мм ВАШ: візуальної аналогової шкали болю (ВАШБ) і візуальної аналогової шкали косметичного результату (ВАШКР). Загальне задоволення краніопластикою в цілому оцінювалося за допомогою критерію Одома. Крім того, оцінювалися можливі зміни якості життя після краніопластики, а пацієнтів запитували, чи обрали б вони краніопластику знову. За стандартним протоколом виконувалася післяопераційна комп'ютерна томографія. Термін від краніопластики до проведення опитування коливався від 10 до 51 місяця.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Випадків інфекційних ускладнень після проведення краніопластики не відзначено. У жодному випадку не довелося видаляти встановлені імплантати. Серед пацієнтів, яким була виконана пластика аутокісткою, 65,7% назвали свої результати відмінними, 22,9% – добрими і 11,4% – задовільними. Після пластики дефектів черепа титановими імплантатами отримані дещо кращі результати. Відмінний результат відзначали 70,8% оперованих хворих, добрий результат –

27,1% і задовільний лише 2,1% хворих. Всі пацієнти знов обрали б краніопластику, стверджуючи, що після реконструкції черепа якість їхнього життя покращилася.

Серед хворих, яким виконана пластика аутокісткою, болю не було у 77,1% пацієнтів, а 85,7% були задоволені косметичними результатами, відзначаючи > 75 мм на візуальній аналоговій шкалі косметичного результату. Після пластики титановими пластинами отримані кращі результати. Відсутність больового синдрому відзначена у 85,4% хворих, а задовільний косметичний результат – у 91,7% хворих.

Рекомендований термін пластики аутокісткою становить 2 - 3 місяці після ДК. Проведенню операції в більш ранні терміни заважають такі чинники: випинання мозку в кістковий дефект, тяжкий стан хворого з наявністю потенційних джерел інфекції (післяопераційні рани, трахеотомія, пневмонія, пролежні та інше). У більш пізні терміни спостерігається резорбція кісткової тканини і зменшення розмірів трансплантату, що призводить до гіршого косметичного результату.

Оптимальний термін для пластики титановими пластинами 4-6 місяців, що пов'язано з задовільним станом хворого, кращими умовами з боку післяопераційної рани та головного мозку. Більш пізні терміни вважаємо недоцільними, враховуючи негативні наслідки ДК: розвиток гідроцефалії та «синдрому трепанованого черепа».

ВИСНОВКИ

1. Завдяки імунній сумісності та низькій вартості операції кістковий клапоть пацієнта є найкращим матеріалом для краніопластики після ДК.

2. При втраті (руйнуванні) власного кісткового клаптя доцільно застосовувати титанові імплантати, враховуючи відмінний косметичний результат, менший рівень больового синдрому, найнижчий рівень ускладнень та помірні витрати на їх придбання.

3. Краніопластику з використанням титанових пластин, розроблених за допомогою САПР/КМ, доцільно застосовувати при великих, складних за конфігурацією та локалізацією післяопераційних дефектах черепа.

4. Рекомендований термін пластики аутокісткою становить 2 - 3 місяці після ДК, а для пластики титановими пластинами – 4 -6 місяців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пат. 54365 Україна, МПК (2009) А61В17/00. Спосіб імплантації кісткового клаптя на передню черевну стінку після нейрохірургічних втручань на

головному мозку / Є.Г. Педаченко, Л.А. Дзяк, А.Г. Сірко, Г.С. Пилипенко; заявник і патентовласник ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова

АМНУ". - №201004314; заявл. 13.04.2010; опубл. 10.11.2010. Бюл. № 21.

2. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, В.Н. Корниенко [и др.] – М., 2006. – 352 с.

3. A prospective study of computer-aided design and manufacture of titanium plate for cranioplasty and its clinical outcome / J. Joffe, M. Harris, F. Kahugu [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* – 1999. – Vol. 13. – P.576-580.

4. Analyses of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty / A. Matsuno, H. Tanaka, H. Iwamuro [et al.] // *Acta Neurochir. Wien.* – 2006. – Vol. 148. – P.535-540.

5. Applications of fast-setting hydroxyapatite cement: cranioplasty / P.D. Costantino, J.M. Chaplin, M.E. Wolpoe [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 123. – P.409-412.

6. Biomechanical properties of calvarium prosthesis / H.K. Park, M. Dujovny, C. Agner, F.G. Diaz // *Neurol. Res.* – 2001. – Vol. 23. – P.267-276.

7. Cabraja M. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects / M. Cabraja, M. Klein, T. Lehmann // *Neurosurg. Focus.* – 2009. – Vol. 26, N 6. – P.1-7.

8. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up / A. Moreira-Gonzalez, I.T. Jackson [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2003. – Vol. 14. – P.144-153.

9. Computer-generated titanium cranioplasty: report of a new technique for repairing skull defects / J.M. Joffe, P.J. McDermott, A.D. Linney [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 6. – P. 343-350.

10. Effective ICP reduction by decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury treated by an ICP-targeted therapy / M. Olivecrona, M. Rodling-Wahlstrom, S. Naredi [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, N 6. – P.927-936.

11. Eppley B.L. Hydroxyapatite cranioplasty: Clinical experience with a new quick-setting material / B.L. Eppley, L. Hollier, S. Stal // *J. Craniofac. Surg.* – 2003. – Vol. 14. – P.209-214.

12. Eufinger H. Individual prefabricated titanium

implants in reconstructive craniofacial surgery: clinical and technical aspects of the first 22 cases / H. Eufinger, M. Wehmoller // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 102. – P.300-308.

13. Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents / G.A. Grant, M. Jolley, R.G. Ellenbogen [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100. – P.163-168.

14. Gladstone H.B. Implants for cranioplasty / H.B. Gladstone, M.W. McDermott, D.D. Cooke // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol. 28. – P.381-400.

15. Hutchinson P. Surgery for brain edema / P. Hutchinson, I. Timofeev, P. Kirpatrick // *Neurosurg. Focus.* – 2007. – Vol. 22, N 5. – P.1-9.

16. Image-based biomimetic approach to reconstruction of the temporomandibular joint / S.E. Feinberg, S.J. Hollister, J.W. Halloran [et al.] // *Cells Tissues Organs.* – 2001. – Vol. 169. – P. 309-321.

17. Kocher E.T. Die therapie des hirndruckes, in: *Specielle pathologie und therapie* / H. Nothnagel (ed), Alfred Holder. – Wien, 1901. – P.255-266.

18. Marchac D. Long-term experience with methylmethacrylate cranioplasty in craniofacial surgery / D. Marchac, A. Greensmith // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 61. – P. 744-752.

19. Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo / J.T. Schantz, D.W. Hutmacher, C.X. Lam [et al.] // *Tissue Eng.* – 2003. – Vol. 9. – S.127-139.

20. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells / R. Quarto, M. Mastrogiacomo, R. Cancedda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 385-386.

21. The potential of biomimesis in bone tissue engineering: lessons from the design and synthesis of invertebrate skeletons / D. Green, D. Walsh, S. Mann, R.O. Oreffo // *Bone.* – 2002. – Vol. 30. – P.810-815.

22. van Gool A.V. Preformed polymethylmethacrylate cranioplasties: report of 45 cases / A.V. van Gool // *J. Maxillofac. Surg.* – 1985. – Vol. 13. – P.2-8.



**В.І. Русин,
В.В. Корсак,
П.О. Болдіжар,
Ю.Ю. Маді**

*Ужгородський національний університет
медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб*

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТЕХНІКИ ПРИ ГОСТРОМУ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБІТІ МАЛОЇ ПІДШКІРНОЇ ВЕНИ

Ключові слова: *гострий
варикотромбофлебіт, мала
підшкірна вена, радикальне
хірургічне лікування*
Key words: *acute
varicothrombophlebitis, small
saphenous vein, radical surgical
treatment*

Резюме. *В работе представлена тактика лечения больных с острым варикотромбофлебитом малой подкожной вены с использованием современных малоинвазивных хирургических методик. В хирургической клинике ЗОКБ им. А. Новака г.Ужгород на лечении по поводу острого варикотромбофлебита малой подкожной вены находилось 53 больных. Обязательными компонентами комбинированного хирургического вмешательства были: обработка сафено-подколенного соустья, тромбэктомия, обработка несостоятельных и тромбированных перфорантов, флебэктомия малой подкожной вены или ее притоков. Срочное радикальное хирургическое вмешательство является основным и безопасным методом лечения острого варикотромбофлебита системы малой подкожной вены.*

Summary. *The paper presents the treatment tactics in patients with acute varicothrombophlebitis of the small saphenous vein using modern miniinvasive surgical techniques. In the surgical clinic of Transcarpathian Regional Hospital n.a. A.Novak 53 patients with acute varicothrombophlebitis of small saphenous vein were treated. The obligatory components of the combined surgery were: management of the sapheno-popliteal junction, thrombectomy, treatment of insufficient and thrombosed perforative veins, phlebectomy of the small saphenous vein or its tributaries. The urgent radical surgery is the basic and safe treatment method for acute varicothrombophlebitis of small saphenous vein.*

До недавнього часу діагноз варикотромбофлебіту малої підшкірної вени (МПВ) і питання про його подальше лікування вирішувалися тільки на основі клінічних симптомів захворювання. Це приводило до великої кількості ускладнень під час операції та у післяопераційному періоді. Частка недіагностованих тромбозів глибоких вен становила 2-14% [1].

Говорячи про клінічні прояви гострого варикотромбофлебіту (ГВТФ) МПВ, слід відзначити, що вони відрізняються від клінічних ознак при варикотромбофлебіті великої підшкірної вени (ВПВ) [3].

Враховуючи меншу площу ураження при ГВТФ МПВ і відповідно менше виражений больовий синдром, відзначено більш пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою, ніж при ГВТФ ВПВ. Найбільшу тривогу у хворих викликали тромбовані вени у підколінній ямці. Між тим найбільший інтерес представляють субклінічні випадки сегментарного поверхневого варикотромбофлебіту з переходом через прямі та непрямі перфоранти на підколінну, стегнову вени і суральний синус. Не слід також забувати, що басейн МПВ не обмежується тільки гомілкою, а розповсюджується також на задню

поверхню стегна (сіднична вена, вена Джіа-коміні). Необхідно мати на увазі, що окрім ГВТФ безпосередньо МПВ може бути варикотромбофлебіт перфорантної вени підколінної ямки, який є незалежним від венозної сітки МПВ. Слід також пам'ятати про гемодинамічно значущу колатеральну гілку, яка пов'язує стовбур МПВ у верхньо-середній третині гомілки з задньою арковою веною Леонардо та перфорантними венами Кокета. У більше ніж половині випадків, окрім основного стовбуру МПВ, наявний один або два додаткових. На відміну від ВПВ, більша частина МПВ розташована субфасціальна, і її слід розглядати як одну із складових м'язово-венозної помпи гомілки [4].

Мета дослідження – покращення результатів лікування хворих з ГВТФ МПВ шляхом розроблення стратегії та тактики лікування з використанням сучасних малоінвазивних хірургічних методик.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У хірургічній клініці ЗОКБ ім. А. Новака м. Ужгород на лікуванні з приводу ГВТФ МПВ знаходилося 53 хворих. Види операційних втручань та локалізація тромботичного процесу в системі МПВ представлені у таблиці 1.

Локалізація тромботичного процесу та види хірургічних втручань

Локалізація тромботичного процесу	Види втручань
МПВ (n=11)	Видалення МПВ
МПВ із переходом на СПС (n=7)	Відкрита тромбектомія із гирла підколінної вени + видалення МПВ
МПВ із флотуючим тромбом у підколінну вену (n=12)	Відкрита тромбектомія із підколінної вени + видалення МПВ
Посидання уражень МПВ та ВПВ з флотуючими тромбами у стегновій та підколінній венах (n=2)	Відкриті тромбектомії із підколінної та стегнової вен + видалення МПВ та ВПВ
МПВ з переходом тромбозу на двочеревцеві синуси (n=9)	Перев'язка гирла двочеревцевого синуса + видалення МПВ
МПВ із переходом через литковий перфорант на маломілкові вени (n=3)	Перев'язка маломілкових вен у гирлі + видалення МПВ
МПВ із переходом через литковий перфорант на камбалоподібний синус (n=2)	Перев'язка в місці впадіння + видалення МПВ
МПВ з переходом через вену Джакоміні на глибоку вену стегна та флотуючим тромбом у стегновій вені (n=4)	Видалення флотуючого тромбу зі стегнової вени + лігування глибокої вени стегна + видалення МПВ, флебектомія вени Джакоміні
Ізольований варикотромбофлебіт вени Джакоміні, пов'язаний з гирлом МПВ (n=3)	Дисекція тромбованої вени Джакоміні з оголенням СПС і місця впадіння її у стовбур ВПВ

Як видно з таблиці, обов'язковими компонентами комбінованого втручання були: обробка сафено-підколінного співгирла (СПС), тромбектомія, обробка неспроможних і тромбованих перфорантів, флебектомія МПВ або її приток.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обробку СПС слід виконувати після розсічення фасції у повздожньому напрямку. Далі проводили виділення співгирла, взяття його на турнікет, виконували флеботомію з метою визначення у просвіті МПВ тромботичних мас до отримання ретроградного кровоплину із підколінної вени (рис. 1).



Рис. 1. Інтраопераційне фото хворої І. Повздожжня флеботомія з тромбектомією з підколінної вени

Коли тромбоз МПВ поширюється на її гирло, його розкриття і резекція потребують деяких запобіжних заходів. З метою запобігання відриву тромбу і міграції з поверхневих у глибокі вени дисекція співгирла повинна виконуватися делікатно. При найменшій підозрі на тромбоз підколінної вени співгирло необхідно виділити більш широко, а підколінну вену мобілізувати на 3-5 см вище співгирла та взяти на турнікети вище і нижче співгирла. Проксимальна частина тромбу видалялася під візуальним контролем на висоті проби Вальсальви. Після відсічення МПВ перев'язували пристінково без формування кукси.

У випадку тромбозу двочеревцевого синуса литкової вени, що був діагностований у 9 випадках, ми виконували перев'язку гирла двочеревцевого синуса та видалення МПВ (рис.2).

Флебектомія малої підшкірної вени. На гомілці видалення тромбованого стовбура МПВ досить травматичне і може викликати неврологічні ускладнення. При такій патології є три варіанти тактичних рішень: одномоментне висічення тромбованих вен, відтермінована радикальна флебектомія і консервативне лікування з метою зняття елементів гострого запалення [3].

Урахування розташування стовбура МПВ у каналі Пірогова і взаємовідношення МПВ з нервами, що проходять у ньому, лежить в основі вибору тактики подальшого лікування.

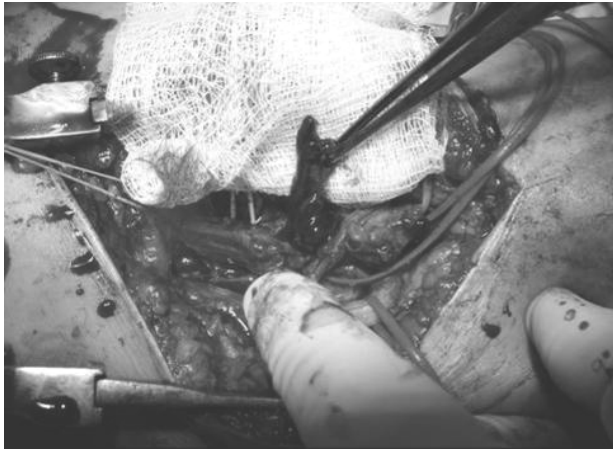


Рис. 2. Інтраопераційне фото хворої В. Тромбектомія з двочервцевого синуса

У плановому порядку, щоб уникнути технічних помилок, видалення МПВ може бути виконано двома способами. При першому зонд вводять зверху вниз з розрізу, що проведений у підколінній ямці, до самого апоневрозу з розтином останнього. При введенні зонда знизу вгору методика краще. Даний спосіб полегшує пошук СПС на зонді і спрощує його обробку.

Найбільш виправданий при ГВТ МПВ, на нашу думку, парціальний стріпінг. Якщо до операції діагностовано флотуючий тромб у підколінній вені або ураження співгирла, після тромбектомії та обробки співгирла зонд вводили зверху вниз, що було виконано у 21 випадку. У решті 29 випадках зонд проводили знизу вгору.

Обробка приток малої підшкірної вени. Серед приток МПВ найбільш гемодинамічно значущими і тромбонебезпечними є: 1) на стегні - вена Джіакоміні, що з'єднує пригирловий відділ МПВ зі стовбуром ВПВ; 2) у верхній третині гомілки комунікант, що з'єднує стовбур ВПВ (вище впадіння вени Леонардо) зі стовбуром МПВ у підколінній ямці, 3) у середній третині – колатералі, що з'єднують стовбур МПВ з басейном ВПВ у комплексі з медіальними литковими перфорантними венами, 4) у середньо-нижній третині – прямий комунікант, що з'єднує середньо-нижню третину МПВ з перфорантами Кокетта або веною Леонардо [2].

Вена Джіакоміні, як правило, відходить від стовбуру МПВ, утворюючи з ним біфуркацію. Діаметр кожної з цих гілок дуже варіабельний. У окремих випадках вена Джіакоміні є прямим продовженням МПВ і дуже рідко увесь кровоплин є скерованим у МПВ.

За нашими даними, з'єднання вени Джіакоміні з МПВ було у 7 хворих (13,2%) з ГВТФ МПВ. При цьому у 3 хворих був виявлений

ізолюваний варикотромбофлебіт вени Джіакоміні, пов'язаний з гирлом МПВ. Унаслідок того, що була загроза переходу тромбофлебіту на стовбур МПВ і далі на підколінну вену, усі ці пацієнти були терміново оперовані. Виконано висічення тромбованої вени з оголенням СПС і місця впадіння її у стовбур ВПВ. Виконували дисекцію вени Джіакоміні пристінково у місці впадіння її у СПС та у стовбур ВПВ (рис. 3).

Необхідно враховувати, що місце впадіння її в МПВ знаходиться під фасцією, і для адекватної обробки її також обов'язково розсікали повздовжньо і оголювали СПС. Саме така обробка без залишення сліпих мішків, що усуває загрозу тромбоутворення в них, на нашу думку, є адекватною.

У чотирьох наших пацієнтів діагностовано ГВТФ МПВ з переходом через вену Джіакоміні на глибоку вену стегна та флотуючим тромбом у стегновій вені. У цих випадках виконано видалення флотуючого тромбу зі стегнової вени, лігування глибокої вени стегна та видалення МПВ та вени Джіакоміні.

Подібну техніку слід застосовувати і при ізолюваному тромбофлебіті колатералі, яка з'єднує стовбур МПВ з веною Леонардо та перфорантами Кокета.

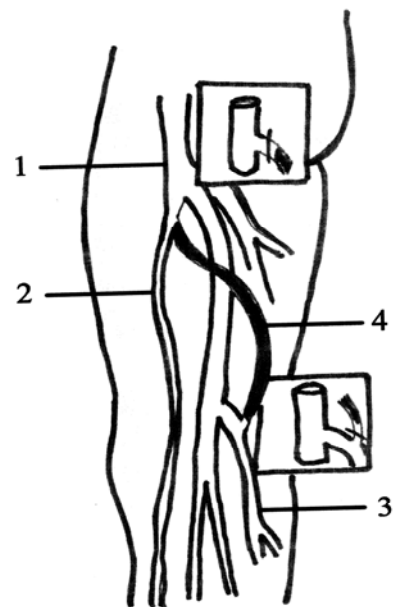


Рис. 3. Схема дисекції вени Джіакоміні

Примітки: 1.-стегнова вена 2. –ВПВ 3.- МПВ 4. – вена Джіакоміні

Обробка перфорантних вен на гомілці. Середній сегмент МПВ, утворений медіальними литковими перфорантними венами у комплексі з міжпідшкірними дугами, перетворюється у потужний пункт обміну крові між басейнами малої

та великої підшкірних вен і медіальних литкових вен.

Ми дотримувалися у своїй роботі положення, що з урахуванням субфасціального розгалуження непрямих комунікантних вен на задній і задньо-внутрішній поверхні гомілки надфасціальну перев'язку цих вен проводити не слід [5].

При видаленні МПВ необхідно лігувати і перетинати усі вени, що дренуються у синуси медіальної і латеральної головок литкових м'язів. Задньо-медіальна група перфорантних вен є джерелом тромбозу суральних синусів.

У нашому дослідженні тромбоз перфорантів у басейні МПВ виявлений у 5 пацієнток (10%). Обробка їх проводилася відкритим субфасціальним методом з міні-доступу (операція міні-Лінтон) (рис.4).



Рис.4. Схема обробки тромбованого перфоранту

Видалення перфорантної вени, яка впадає в МПВ на рівні с/3 гомілки, може призвести до утворення гематоми, а потім до формування тромбу у синусах литкових вен.

При флотуючому тромбі у підколінній вені й на ранніх термінах тромбозу ми вважаємо протипоказаним застосування газової методики SEPS у зв'язку з можливістю відриву тромбу і виникнення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). При такому варіанті ГВТФ МПВ у 2 хворих ми виконали першим етапом тромбектомію з підколінної вени і резекцію СПС, а потім обробку перфорантів з міні-доступу у середній третині гомілки з ревізією усього субфасціального простору. Гачок з ендопідсвіткою при

доступі в 3-4 см дозволяє провести ревізію субфасціального простору під МПВ і її притоками на гомілці, адекватно обробити перфоранти і провести резекцію тромбованих венозних синусів. З власного досвіду відкритої субфасціальної обробки як недостатніх, а тим більше тромбованих перфорантів, ми віддавали перевагу міні-Лінтон перед SEPS.

Особливістю використання газової методики SEPS при ГВТФ МПВ, з нашого досвіду, є можливість її застосування тільки як першого етапу комбінованої флебектомії МПВ, оскільки виділення СПС у підколінній ямці не дає можливість створити закритий простір.

Така операція при ГВТФ МПВ виконана нами у 5 пацієнтів. Мультиперфорантної недостатності у басейні МПВ на гомілці не спостерігали. Замкнута дуга венозного синуса нами зустрілася у двох пацієнтів, що вимагало виконання дисекції перфоранта Gillot у нижній третині гомілки. Післяопераційних місцевих ускладнень, тромбозу глибоких вен, ТЕЛА не спостерігали. Післяопераційний період у хворих, оперованих з приводу ГВТФ у басейні МПВ, протікав легше, ніж після радикальної флебектомії у басейні ВПВ.

Таким чином, використання малоінвазивної техніки хірургічного втручання на гомілці при ГВТФ МПВ адекватно вирішує усі хірургічні завдання: 1) проведення повноцінної ревізії субфасціального простору, 2) адекватна обробка неспроможних і тромбованих перфорантів, 3) висічення тромбованих конгломератів варикозних вузлів, 4) виконання резекції тромбованих венозних синусів литкового м'язу.

ВИСНОВКИ

1. Термінове радикальне лікування ГВТФ системи МПВ – основний і безпечний метод лікування.
2. Субфасціальна малоінвазивна хірургія перфорантів і венозних синусів литкових м'язів – невід'ємна частина радикального лікування ГВТФ МПВ.
3. Обробка співгирла і місць впадіння гемодинамічно значущих приток МПВ повинна виконуватися пристінково без формування кукси – сліпого мішка.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Радикальное хирургическое лечение острого варикотромбофлебита /А.И.Кириенко, А.А.Матюшенко, В.В.Андріяшкін [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. —2003. — №2. — С.43-48.

2. Тактика та хірургічне лікування атипичних форм гострого варикотромбофлебиту / В.І Русин, П.О. Болдіжар, В.В. Корсак, Ю.А. [та ін.] // Науковий

вісник Ужгородського ун-ту, серія «Медицина». — 2011. — № 42. — С.93-97.

3. Шаталов А.В. Стратегия и тактика хирургического лечения острого варикотромбофлебита в бассейне малой подкожной вены / А.В. Шаталов, А.Г. Бебуришвили, А.А. Шаталов // Труды Международного хирургического конгресса «Новые технологии в медицине». — Ростов на Дону, 2005.— С. 334.

4. Fowkes L.A. The morphology of the varicose short saphenous system/ L.A. Fowkes, S.G. Darke // Phlebology. — 2006. — Vol. 21, N 2. — P.55-59.

5. Results of subfascial endoscopic perforator vein surgery without perioperative marking of perforator veins / S. Sonnenberg, M. Bitsiadou, A. Gidman [et al.] // Phlebology. — 2006. — N 21. — P. 50-52.



УДК 618.11-006.+616.381-003.217-089:615.277

**К.В. Яриніч,
О.Ю. Столярова**

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АСЦИТНОЇ ФОРМИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ ІІІ-ІV СТАДІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

кафедра онкології

(зав. – академік АМН України, д.мед.н., проф. Г.В.Бондар)

кафедра онкології і радіології ФІПО

(зав. – чл.-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Ю.В. Думанський)

Кіровоградський обласний онкологічний диспансер

Ключові слова: рак яєчників,
асцит, циторедуктивна операція,
хіміотерапія

Keywords: ovarian cancer, ascitis,
cytoreductive operation,
chemotherapy

Резюме. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения больных асцитной формой рака яичников (АФРЯ) ІІІ – ІV стадии. 64 больных исследуемой группы (ІГ) получили комбинированное лечение с использованием паллиативных циторедуктивных операций и полихимиотерапии, 73 пациентки контрольной группы (КГ) – только полихимиотерапию. Клиническая ремиссия наступила в 84,4%±4,5% случаев после комбинированного лечения и в 50,7%±5,9% - после самостоятельной полихимиотерапии, $p<0,05$. Полная регрессия опухоли была у 10,9%±3,9% пациенток ІГ и у 1,4%±1,4% - КГ; частичная регрессия – у 46,9%±6,2% в ІГ и у 24,7%±5,0% - в КГ. Прекращение накопления асцитической жидкости отмечалось в 78,1%±5,2% случаев при проведении комбинированного лечения, в том числе в 28,1%±5,6% - после паллиативной циторедуктивной операции. При проведении самостоятельной полихимиотерапии клинические проявления асцита исчезли только у 45,2%±5,8% пациенток, $p<0,05$. Лучшие результаты в ІГ получены как при ІІІ, так и при ІV стадии. Это позволяет сделать вывод о том, что комбинированное лечение, включающее в себя паллиативные циторедуктивные операции, позволяет рассчитывать на непосредственный клинический эффект у достоверно большего числа больных асцитной формой рака яичников ІІІ - ІV стадии, чем при проведении самостоятельной полихимиотерапии.

Summary. The comparative analysis of direct results of treatment of patients with the water form of cancer of ovaries (WFCO) of the ІІІ - ІV stage was conducted. 64 patients of the explored group (EG) underwent the combined treatment with the use of palliative cytoreductive operations and polychemotherapy, 73 patients of control group (CG) - only polychemotherapy. Clinical remission was in 84,4%±4,5% of cases after the combined treatment and in 50,7%±5,9% - after independent polychemotherapy, $p<0,05$. Complete regression of tumour had 10,9%±3,9% of EG patients and 1,4%±1,4% of CG; partial regression had 46,9%±6,2% of EG and 24,7%± 5,0% of

CG Cessation of accumulation of ascitic liquid was registered in 78,1%±5,2% of cases in the course of the combined treatment, including 28,1%±5,6% - after the palliative cytoreductive operation. In the course of independent polychemotherapy, clinical manifestations of ascites disappeared only in 45,2%±5,8% of patients, $p<0,05$. The best results in EG were received both at the III and at the IV stage. It allows to draw a conclusion that the combined treatment including palliative cytoreductive operations allows to expect a direct clinical effect in reliably greater number of patients with ascites form of ovarian cancer of the III - IV stage, than in those patients who receive independent polychemotherapy.

Рак яєчників є однією з актуальних проблем сучасної онкології. Він належить до числа найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у жінок [4]. Щорічно в Україні реєструється майже 4000 нових випадків раку цієї локалізації. Незважаючи на широке впровадження в практику ехографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, визначення пухлинного маркера СА 125, кардинально вирішити проблему ранньої діагностики РЯ не вдається: у 60% випадків діагноз встановлюється на III-IV стадії, а 32% хворих помирає протягом першого року після встановлення діагнозу [5].

Віддалені результати лікування таких хворих не задовольняють клініцистів. Причинами цього є вкрай агресивні властивості пухлин яєчників, пізня діагностика, а також недостатня ефективність відомих методів лікування.

Особливі труднощі виникають у виборі тактики лікування хворих на асцитну форму раку яєчників III-IV стадії пухлинного процесу.

АФРЯ характеризується вираженою дисемінацією по очеревині, раннім метастазуванням, що погіршує перебіг та прогноз цього захворювання, тож асцит визначається несприятливим прогностичним фактором [6]. У зв'язку з цим багатьма дослідниками виділяється „асцитна форма раку яєчників”.

Вибір тактики лікування у такої категорії хворих викликає значні труднощі. До цього часу немає єдиної точки зору щодо доречності виконання цитотредуктивних хірургічних втручань у хворих на розповсюджений рак яєчників при наявності асциту [3] у зв'язку з тим, що досягнення оптимальної і субоптимальної циторедукції в цьому випадку представляє значні труднощі, зумовлені широким розповсюдженням пухлинного процесу. Рідко вдається виконати екстирпацію чи надпівову ампутацію матки з придатками. Частіше оперативне втручання обмежується видаленням тільки частини пухлинної маси. Операції такого обсягу необхідно було б називати паліативними циторедуктивними втручаннями.

Теоретичні обґрунтування для проведення циторедуктивних операцій при РЯ мають давню

історію. Міжнародним Раковим Співтовариством (IGCS) було прийнято угоду про термінологію для „хірургічних процедур” при розповсюдженному ракові яєчників. Виходячи з обсягу остаточної пухлини, сформульовані поняття про оптимальну та субоптимальну циторедукції. Але, на жаль, трактування цих понять у різних авторів різне [1].

При ракові яєчників, практично на будь-якій стадії, часто використовується комбінований метод лікування, який включає в себе хірургічне втручання та поліхіміотерапію. Оперативному лікуванню приділяється першочергове значення з точки зору встановлення ступеня розповсюдження пухлинного процесу і максимального видалення первинної пухлини та десемінантів.

Нами проведено дослідження, метою якого є вивчення ефективності комбінованого лікування, що включає в себе паліативні циторедуктивні операції у поєднанні з поліхіміотерапією, у хворих на асцитну форму раку яєчників III-IV стадії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження включено 137 пацієнток, що лікувалися у Донецькому обласному протипухлинному центрі з 1997р. по 2007р.

Всіх хворих було розділено на дві групи:

до I (дослідної) групи увійшли 64 пацієнтки АФРЯ III-IV стадії, які отримували комбіноване лікування (поліхіміотерапія з наступною паліативною циторедуктивною операцією та поліхіміотерапією);

до II (контрольної) групи увійшли 73 пацієнтки АФРЯ III-IV стадії, які отримували тільки поліхіміотерапію.

До паліативних циторедуктивних операцій (ПЦО) були віднесені операції в обсязі оваріоектомії з видаленням/резекцією сальника; оваріоектомії без видалення/резекції сальника; часткового відсічення пухлини з видаленням/резекцією сальника або без видалення/резекції останнього; резекції/видалення сальника.

Використовувався внутрішньовенний та ендолімфатичний метод введення хіміопрепаратів. Ендолімфатична хіміотерапія виконувалась шляхом катетеризації глибоких лімфатичних судин

стегна за методикою, розробленою на кафедрі онкології і кафедрі онкології та радіології ФПО Донецького національного медичного університету ім.М.Горького та в Донецькому обласному протипухлинному центрі [2]. Використовувались циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, карбоплатин, цисплатин у звичайних дозах.

Середній вік пацієнток становив $54,3 \pm 0,8$ року (від 21 до 78 років). Більше половини ($51,1 \pm 4,3\%$) складали хворі у віці старше 60 років.

У 69 ($54,4 \pm 4,3\%$) жінок були супутні захворювання. Загалом у 69 хворих було 79 захворювань, які належать до різних класів Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10). Серед них провідне місце посідають захворювання серцево-судинної системи ($70,9 \pm 5,1\%$).

У 93 ($67,9 \pm 4,0\%$) хворих була III, а у 44 ($32,1 \pm 4,0\%$) - IV стадія пухлини (за системою TNM 5 перегляду і FIGO).

У всіх хворих первинна пухлина належала до категорії Т3с, тобто був уражений один чи два яєчники, були наявні внутрішньочеревні метастази, як у тазі, так і за його межами більше 2 сантиметрів у найбільшому розмірі. У 100% випадків було наявне численне метастатичне ураження очеревини, діафрагми, сальника.

У 65 ($47,4 \pm 4,3\%$) пацієнтів були метастази у регіонарні лімфатичні вузли – N1; у 72 ($52,6 \pm 4,3\%$) – метастази розсіювались як Nx, оскільки даних для їх оцінки було недостатньо.

При IV стадії пухлинного процесу були віддалені метастази у плевру ($47,7 \pm 7,5\%$), печінку ($38,6 \pm 7,3\%$), пупок ($9,1 \pm 4,3\%$), надключичні лімфатичні вузли ($4,5 \pm 3,1\%$).

Двобічне ураження яєчників було у $92,7 \pm 2,2\%$ випадків.

Морфологічна структура пухлин була представлена епітеліальними карциномами (серозні злоякісні пухлини - $89,7 \pm 2,3\%$, недиференційовані карциноми - $8,8 \pm 2,4\%$, муцинозні карциноми - $1,5 \pm 1,0\%$).

В цілому, загальний стан хворих при первинному зверненні розцінювався, як задовільний у $35,8 \pm 4,1\%$, середнього ступеня тяжкості – у $48,9 \pm 4,3\%$, тяжкий – у $15,3 \pm 3,1\%$ випадків.

Клінічні прояви асцити у вигляді збільшення живота були у 100,0% пацієнток, наявність симптому флюктуації – у $92,7 \pm 2,2\%$, випинання пупка – у $66,4 \pm 4,0\%$.

За основними прогностичними ознаками склад дослідної та контрольної груп був ідентичним. Наявні відмінності не були статистично значущими.

Представлена клінічна характеристика свідчить про те, що пацієнти, включені до дослід-

ження, є достатньо тяжким контингентом хворих, для яких операція є додатковою важкою фізичною і моральною травмою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування хворих на АФРЯ III-IV стадії розцінювались за загальноприйнятими та рекомендованими ВОЗ критеріями оцінок ефективності лікування онкологічних захворювань. До цих критеріїв належить – регресія пухлини (повна або часткова), стабілізація пухлинного процесу, прогресування на фоні лікування.

Клінічна ремісія у вигляді регресії пухлини та стабілізації пухлинного процесу була отримана в ДГ у $84,4 \pm 4,5\%$, а в КГ – у $50,7 \pm 5,9\%$ пацієнток ($p < 0,05$). Відповідно прогресування на фоні лікування у 3,2 рази рідше зустрічалось у ДГ - $15,6 \pm 4,5\%$, ніж у КГ - $49,3 \pm 5,9\%$ (таб. 1).

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на асцитну форму раку яєчників III – IV стадії залежно від виду лікування (%)

Безпосередні результати лікування	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
Клінічна ремісія	$84,4 \pm 4,5$	$50,7 \pm 5,9$
Прогресування на фоні лікування	$15,6 \pm 4,5$	$49,3 \pm 5,9$
Всього	100,0	100,0

Клінічна ремісія у вигляді регресії пухлини у ДГ отримана у $57,8 \pm 6,2\%$, а в КГ – у $26,0 \pm 5,1\%$ пацієнток. В т.ч., повна регресія пухлини у ДГ була у $10,9 \pm 3,9\%$, а в КГ - $1,4 \pm 1,4\%$ випадків; часткова – у $46,9 \pm 6,2\%$ і в $24,7 \pm 5,0\%$ випадків відповідно. Відмінності показників статистично значущі, $p < 0,05$.

Стабілізація пухлинного росту зустрічалась з однаковою частотою в обох групах: ДГ – $26,6 \pm 5,5\%$, КГ – $24,7 \pm 5,0\%$ (таб. 2).

Таблиця 2

Вид клінічної ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників III – IV стадії залежно від виду лікування (%)

Вид клінічної ремісії	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
повна регресія пухлини	$10,9 \pm 3,9$	$1,4 \pm 1,4$
часткова регресія пухлини	$46,9 \pm 6,2$	$24,7 \pm 5,0$
стабілізація пухлинного процесу	$26,6 \pm 5,5$	$24,7 \pm 5,0$

Клінічна ремісія при проведенні комбінованого лікування, порівняно із самостійною поліхіміотерапією, статистично значущо частіше спостерігалось як при III, так і при IV стадії пухлинного процесу (табл.3).

Необхідно відзначити, що при проведенні комбінованого лікування, яке містило паліативну циторедуктивну операцію, частота клінічних ремісій майже однакова як при III, так і при IV стадії ($86,0 \pm 5,3\%$ і $81,0 \pm 8,6\%$ відповідно). При самостійній поліхіміотерапії частота клінічних ремісій при III стадії статистично значущо в два рази перевищує частоту клінічних ремісій при IV стадії: $60,0 \pm 6,9\%$ і $30,4 \pm 9,6\%$ відповідно, $p < 0,05$ (табл.3).

Таблиця 3

Частота клінічних ремісій у хворих на асцитну форму раку яєчників залежно від стадії і виду лікування (%)

Стадія	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
III стадія	$86,0 \pm 5,3$	$60,0 \pm 6,9$
IV стадія	$81,0 \pm 8,6$	$30,4 \pm 9,6$

При комбінованому лікуванні у хворих з III стадією пухлинного процесу клінічна ремісія статистично значущо частіше виявляється у вигляді регресії пухлини ($72,1 \pm 6,8\%$), ніж у вигляді стабілізації пухлинного процесу ($14,0 \pm 5,3\%$), $p < 0,05$; при IV стадії частіше спостерігається стабілізація пухлинного процесу ($52,4 \pm 10,9\%$), ніж регресія ($28,6 \pm 9,9\%$), однак відмінності не є статистично значущими, $p > 0,05$.

Після самостійної поліхіміотерапії клінічна регресія у вигляді регресії пухлини та у вигляді стабілізації зустрічається приблизно однаково часто як при III стадії, так і при IV стадії пухлини, наявні відмінності не є статистично значущими, $p > 0,05$ (табл. 4).

В обох групах відзначається зниження числа випадків клінічної ремісії в міру збільшення віку пацієнток (табл.5).

Припинення накопичення асцитної рідини відзначалось у $78,1 \pm 5,2\%$ пацієнток на АФРЯ III – IV стадії, у тих, що отримували комбіноване лікування : у $43,8 \pm 6,2\%$ випадків клінічні вияви асциту зникали в процесі передопераційної поліхіміотерапії, ще в $28,1 \pm 5,6\%$ випадків – після паліативної циторедуктивної операції і в $6,3 \pm 3,0\%$ - після післяопераційної поліхіміотерапії. При проведенні самостійної поліхіміотерапії клінічні вияви асциту зникали тільки у $45,2 \pm 5,8\%$ пацієнток, $p < 0,05$ (табл. 6).

Таблиця 4

Вид клінічної ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників залежно від стадії і виду лікування (%)

Вид клінічної ремісії	Комбіноване лікування		Поліхіміотерапія	
	III стадія	IV стадія	III стадія	IV стадія
Всього	$86,0 \pm 5,3$	$81,0 \pm 8,6$	$60,0 \pm 6,9$	$30,4 \pm 9,6$
Регресія	$72,1 \pm 6,8$	$28,6 \pm 9,9$	$32,0 \pm 6,6$	$13,0 \pm 7,0$
Стабілізація	$14,0 \pm 5,3$	$52,4 \pm 10,9$	$28,0 \pm 6,3$	$17,4 \pm 7,9$

З 64 прооперованих хворих у 2 ($3,1 \pm 2,2\%$) були ускладнення, пов'язані з оперативним втручанням: це інтраопераційна кровотеча (1 випадок), зупинена в процесі операції, і післяопераційна кровотеча (1 випадок), для зупинки якої була виконана релапаротомія. Летальних випадків після операцій не було.

У 3 ($2,2 \pm 1,3\%$) хворих катетеризація лім-

фатичних судин стегна не вдалася, у результаті чого була виконана катетеризація лімфатичних судин на іншому боці.

У процесі лікування проводилась медикаментозна профілактика ускладнень хіміотерапії. У результаті були наявні тільки цитопенії легкого та середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5

**Частота клінічної ремісії у хворих
на асцитну форму раку яєчників
III – IV стадії залежно
від виду лікування та віку**

Вікова група	Клінічна ремісія (%)	
	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
До 30 років	100,0	100,0
30 – 39	100,0	80,0±17,9
40 – 49	88,9±10,5	66,7±13,1
50 – 59	92,9±6,9	44,4±11,7
60 – 69	79,2±8,3	48,1±9,6
70 – 79	70,0±14,5	33,3±15,7
Всього	84,4±4,5	50,7±5,9

Таким чином, статистично значущо кращі безпосередні результати лікування хворих на АФРЯ III-IV стадії були отримані при проведенні комбінованого лікування порівняно з самостійною поліхіміотерапією. Оскільки основна відмінність дослідної групи (комбіноване лікуван-

ня) від контрольної групи (самостійна поліхіміотерапія) полягала в тому, що комбіноване лікування включало в себе паліативні циторедуктивні операції, кращі результати можна віднести за рахунок хірургічного компонента лікування. Це дозволяє зробити висновок про те, що комбіноване лікування, яке включає в себе паліативні циторедуктивні операції, при асцитній формі раку яєчників III-IV стадії дозволяє розраховувати на безпосередній клінічний ефект у достовірно більшого числа хворих, ніж при проведенні самостійної хіміотерапії.

Таблиця 6

**Зміни у накопиченні асциту у хворих на
АФРЯ III – IV стадій залежно
від виду лікування**

Критерії оцінки «поводження» асциту	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
I (зникли клінічні вияви асциту, %)	78,1±5,2	45,2±5,8
II (збереглися клінічні вияви асциту, %)	21,9±5,2	54,8±5,8
Всього	100,0	100,0

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО Изд-во «ФОЛИАНТ», 2004. – 336с.
2. Ендолімфатична та сполучена хіміотерапія злоякісних ноіоутворень: 12-річний досвід / В.В. Шевченко, О.В. Борота, О.Ф. Забудкін, В.В. Комендант // Архив клинич. и эксперим. медицины. – 2000. – Т.9, №4. – С.476-482.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К.И. Жордания // Практическая онкология. – 2000. – №4. – С.19-24.
4. Противоопухолевая аутовакцина в комплексном лечении больных раком яичника / Л.И. Воробьева, В.С. Свиницкий, Г.П. Потебня, Е.Г. Шляхова // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ Ч.2. – Минск, 2004. – С. 195.
5. Рак в Україні, 2007 – 2008 // Бюл. нац. канцерреєстру України. – 2009. – №9.
6. Сухіна О.М. Ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчника / О.М. Сухіна // Онкологія.-2001.-Т.3, №1. - С40-43.



УДК 618.3-008.6:575.113

Т.О. Лоскутова
К.В. Воронін,**ГЕННИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЗАЛЕЖНО ВІД
СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ***Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)*

Ключові слова: преєклампсія, поліморфізм генів, тромбофілія, система гемостазу, ендотелій

Key words: preeclampsia, gene polymorphism, thrombophilia, the system of hemostasis, endothelium

Резюме. Проведено дослідження поліморфізму генів свертывающей системи, генів, регулюючих рівень артеріального тиску і визначають стан ендотелію у вагітних з різною ступенем тяжкості преєклампсії. Установлено, що тяжка форма пов'язана з наявністю гетерозиготних форм гену протромбіна, фактора Лейдена, фібриногену β , патологічної гомозиготної форми гену протромбіна, метилентетрагідрофолатредуктази, параоксонази 1. Сочетаний поліморфізм аномальних генів був виявлений у 100% жінок з преєклампсією тяжкої ступені, у 89,2% з преєклампсією середньої ступені і у 84,4% з преєклампсією легкої ступені тяжкості. Таким образом, существование сочетанных полиморфизмов оказывает потенцирующий повреждающий эффект и объясняет течение преэклампсии в более тяжелой форме.

Summary. The investigation of gene polymorphisms of coagulation system, genes regulating blood pressure and determining endothelium state in pregnant women with varying degrees of preeclampsia severity was conducted. It was established that severe form of pre-eclampsia is connected with presence of heterozygote forms of prothrombin gene, Leiden factor gene, fibrinogen β gene, pathological homozygote forms of prothrombin gene, methylenetetrahydrofolate reductase gene and paraoxonase 1 gene. Combined polymorphism of abnormal genes was detected in 100% of women with severe preeclampsia, in 89,2% with moderate degree of pre-eclampsia and in 84,4% with mild preeclampsia. Thus, existence of associated polymorphisms causes potentiating damaging effect and explains more severe form of pre-eclampsia.

Вагітність, ускладнена преєклампсією, залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства. Висока частота материнської та перинатальної захворюваності при преєклампсії пояснюється відсутністю точних відомостей про патогенез захворювання, достовірних методів діагностики і, як наслідок, дієвих заходів профілактики [1,3,6]. Існує уявлення про преєклампсію як про мультифакторне захворювання, яке має цілий ряд генів схильності [6,8]. Поліморфізм генів призводить до підвищення ризику розвитку цілого ряду захворювань. Особливість багатоваріантних генів у тому, що патологічні симптоми можуть виникнути за додаткових умов, наприклад, при вагітності. У цей час відомо понад 30 генів-кандидатів, які беруть участь у розвитку преєклампсії [1,2,7]. У виникненні преєклампсії грає роль наявність поліморфізму генів, контролюючих рівень артеріального тиску, генів, що регулюють процеси згортання крові і генів, що визначають стан ендотелію. У число мутацій генів системи гемостазу відносять мутацію V фактору Leiden (FV), мутацію гену протромбіну (Protr), поліморфізм гену інгібітора

активатора плазміногену 1 типу (PAI 1), поліморфізм гену фібриногену β (FG). Такі мутації ініціюють процеси гіперкоагуляції, що порушує інвазію трофобласту і надалі визначає «ендотеліальний феномен» преєклампсії [1,4]. Найбільш важливим і небезпечним є наявність перших двох мутацій, тому що при їх наявності ушкоджуючий ефект виявляється навіть при існуванні однієї патологічної алелі. У контролі рівня артеріального тиску важливу роль відіграє поліморфізм гену ангіотензиногену (AGT). Генетичні варіації гену ангіотензиногену можуть істотно впливати на концентрацію ферменту в плазмі, а відповідно, і на рівень інших компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4,6]. Мутація детермінує підвищений рівень експресії ангіотензиногену, істотно змінює взаємодію ангіотензиногену з реніном і ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ), що може викликати розвиток преєклампсії у вагітних-носіїв мутації. До поліморфізму, що викликає ендотеліальну дисфункцію, належить поліморфізм гену параоксонази 1 (PON 1) і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Параоксоназа 1 має

антиоксидантні і антиатерогенні властивості, а її знижена каталітична активність призводить до посиленого переокисного окислення ліпідів і пошкодження ендотелію. Виходячи з вищезазначеного, існує висока вірогідність наявності асоціації поліморфізму генів, що залучені в процес регулювання функцій ендотелію, у складний процес розвитку прееклампсії. У зв'язку з цим, метою нашої роботи було вивчення поліморфізму генів згортання, генів, що регулюють рівень артеріального тиску та стан ендотелію у вагітних з прееклампсією, а також їх розподіл залежно від ступеня тяжкості прееклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для реалізації поставленої мети було обстежено 122 жінки в третьому триместрі вагітності. І досліджувану групу склали 37 вагітних з гестаційною артеріальною гіпертензією та прееклампсією легкого ступеня, II групу - 32 вагітні з прееклампсією середнього ступеня. III групу сформували 16 вагітних з прееклампсією важкого ступеня. Контрольну групу (К) сформували 37 здорових вагітних. Вагітні були розподілені по групах на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676. У всіх групах методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі, проводили визначення мутації в гені фактора V Leiden, мутації 20210 G → A в гені протромбіну, поліморфізм 675 5G → 4G в гені PAI-1, поліморфізм у гені фібриногену β 455 G → A, поліморфізм Gln192 → Arg в гені параксонази 1, поліморфізм 677C → T в гені MTHFR, поліморфізм Met235Thr в гені AGT. Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ "Літех" (Росія). Геномна ДНК виділялася з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту "ДНК-експрес-кров" ("Літех" Росія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000 і Graph Pad Prism 5 for Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ^2 . Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) був привласнений номер 1, 2 і 3 відповідно. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значущий брали рівень достовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні були рівномірно розподілені в групах за віком. У I групі середній вік становив $27,3 \pm 1$,

у II групі - $29,6 \pm 1,1$, в III групі - $25,9 \pm 1,7$ і в контрольній $25,3 \pm 0,8$ року ($p > 0,05$). При аналізі репродуктивного анамнезу було виявлено, що безпліддя було у 18,9% жінок I групи, 6,25% жінок II групи та 12% жінок III групи, синдром звичної втрати плода відзначався у 8,1%, 34,3% і 25% відповідно. Попередні вагітності були ускладнені прееклампсією важкого ступеня у 9,3% жінок II групи, у контрольній групі цього ускладнення вагітності не спостерігалось. Згідно з даними літератури, повторний розвиток прееклампсії у 90% випадків пов'язаний зі спадковими дефектами системи гемостазу [5].

Аналіз результатів такої вагітності показав, що передчасні пологи спостерігалися в 56,3% і 87,5% випадків серед вагітних з прееклампсією середнього та важкого ступеня, саме наявність прееклампсії і відсутність ефекту від її лікування були показанням для індукованих дострокових пологів. Термін розродження в II ($34,1 \pm 0,6$ тижня) і III групах ($33,1 \pm 1,1$) був достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж у I ($37,9 \pm 0,3$) і К ($38,2 \pm 0,4$) групах. За способом розродження звертає увагу висока частота оперативних пологів у групах з прееклампсією: у II групі - 56,2%, у III групі - 75%. Показанням до кесаревого розтину була відсутність ефекту від консервативного лікування прееклампсії, наростання явищ прееклампсії за відсутності умов для розродження через природні родові шляхи, гострий дистрес плода. Ваго-зростові характеристики новонароджених у II та III групах були достовірно нижче, ніж у I (3136 ± 81 г і $51,3 \pm 0,4$ см) і К (3429 ± 82 г і $51,9 \pm 0,4$ см) групах і становили 2136 ± 142 г і $45,0 \pm 1,0$ см та 1690 ± 86 г і $42,0 \pm 2,4$ см відповідно ($p < 0,05$ I, K). Оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини у I групі була $6,5 \pm 0,1$ і $7,6 \pm 0,1$ балу, в II групі $6,2 \pm 0,1$ і $7,4 \pm 0,1$ балу, в III групі $5,8 \pm 0,26$ і $7,3 \pm 0,28$ балу ($p < 0,05$ I, K) і в контрольній групі $6,8 \pm 0,1$ і $7,9 \pm 0,1$. 10,8% новонароджених у I групі, 18,75% у II групі і 50% у III групі мали затримку внутрішньоутробного розвитку плода. У II групі - 37,5%, у III - 62,5%, а в I - 8,1% новонароджених потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії і були переведені на другий етап надання допомоги у зв'язку з їх морфо-функціональною незрілістю, у двох випадках у II групі відзначалася антенатальна загибель плода.

При аналізі поліморфізму генів згортання було встановлено, що у вагітних I групи частота поліморфізму гена FG достовірно не відрізняється від контролю, а частота поліморфізмів PAI-1, FV, Protr вище, ніж у контрольній групі, за рахунок наявності гетерозиготних форм. У

вагітних II групи порівняно з контролем знижена кількість нормальних гомозиготних форм гена PAI-1, за рахунок збільшеної кількості гетерозиготних форм і збільшеної кількості мутантних форм гена Protr. У III клінічній групі було відзначено збільшення гетерозиготних форм гена Protr, FV, FG і появу патологічної гомозиготної форми гена Protr. Поява мутантних

форм генів фібриногену, протромбіну, фактора Лейдена, які успадковуються за аутосомно-домінантним типом і виявляють свої патологічні властивості навіть у гетерозиготній формі, може бути однією з причин, що пояснює перебіг пре-еклампсії у тяжчій формі і більш ранньому її початку.

Таблиця 1

Частота виявлення поліморфізму генів у вагітних залежно від ступеня тяжкості преєклампсії

Групи дослідження		Генні поліморфізми, %						
		PAI-1	FG	Protr	FV	AGT	MTHFR	PON 1
I група	НГ	32,4*	59,5	94,6	89,2	24,4	54,0	43,3
	ГГ	37,8*	29,7	5,4*	10,8*	37,8	27,0	40,5
	ПГ	29,8	10,8	0,0	0,0	37,8	19,0*	16,2
II група	НГ	15,6*	50,0	87,5	93,75	31,25	43,75	37,5
	ГГ	53,1*	40,6	9,3*	6,25	56,25	37,5	31,25
	ПГ	31,3	9,4	3,2*	0,0	12,5	18,75*	31,25*
III група	НГ	37,5	37,5*	37,5*	87,5	12,5	75,0	75,0
	ГГ	25,0	62,5*	50,0*	12,5*	50,0	12,5	12,5
	ПГ	37,5	0,0*	12,5*	0,0*	37,5	12,5	12,5
Контроль	НГ	59,5	73,0	100	97,3	29,7	37,8	59,5
	ГГ	16,2	21,6	0,0	2,7	45,9	54,0	29,7
	ПГ	24,3	5,4	0,0	0,0	24,4	8,2	10,8

Примітка: $p < 0,05$ * достовірні відмінності з показниками контрольної групи. НГ - нормальна гомозигота, ГГ - гетерозигота, ПГ - патологічна гомозигота

При аналізі поліморфізму гена ангіотензиногену не виявлено достовірного збільшення кількості патологічних гомозигот у групах дослідження порівняно з контролем.

Оскільки в основі патологічного процесу, властивого преєклампсії, лежать процеси дисфункції ендотелію, був проведений аналіз поліморфізму генів ендотеліальної системи. Виявлена збільшена кількість поліморфних генів MTHFR у групах дослідження. Поліморфізм гена MTHFR, який є причиною гіпергомоцистеїемії, призводить до пошкодження судинної стінки, збільшуючи її тромбогенний потенціал і потенціюючи ефекти поліморфізму факторів згортання [4,5]. При аналізі поліморфізму гена PON 1 виявлено достовірне збільшення кількості патологічних гомозигот у вагітних II групи. Поліморфізм гена PON 1 призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів, що призводить до ушкодження ендотелію судин (табл. 1).

Оскільки преєклампсія є багатофакторним захворюванням, в її виникненні відіграє роль не тільки поліморфізм окремих генів, але і їх поєднаний вплив, при якому виявляється потенціювання їх несприятливого впливу. При аналізі розподілу поліморфних варіантів генів у вагітних з різним ступенем преєклампсії було встановлено, що частота зустрічання поєднаних поліморфізмів генів у жінок з преєклампсією тяжкого ступеня становила 100%, при преєклампсії середнього ступеня - 89,2%, при преєклампсії легкого ступеня - 84,4%, а в групі контролю - 75,6%, що перевищує інші подібні дослідження, де оцінювалася наявність лише трьох поліморфізмів (Protr, MTHFR, FV) [2,4,8]. Як аналізовані поєднання були обрані ті поліморфізми, які за даними літератури є найбільш небезпечними [5,6-8]. Це гомозиготні форми поліморфізмів PAI-1 4G/4G, PON 1 Arg192Arg, AGT Thr235Thr, FG 455A/A, гомо- і гетерозиготні поліморфізми в гені MTHFR, Protr, FV. Встановлено, що зі

збільшенням ступеня тяжкості прееклампсії збільшується кількість поєднаних поліморфізмів і, відповідно, збільшується ступінь їх поєднаного впливу. Було відзначено переважання трьох і більше поліморфізмів у жінок з ускладненим перебігом вагітності (табл. 2), а наявність чотирьох поліморфізмів найбільш часто зустрічалась у III клінічній групі ($p < 0,05$). При прееклампсії легкого ступеня найбільш часто зустрічалось поєднання двох поліморфізмів, серед яких поліморфізм PAI-1 + AGT, AGT + MTHFR, MTHFR + FG і трьох: PAI-1 + AGT + MTHFR, PON 1 + AGT + MTHFR. Зі збільшенням тяжкості прееклампсії виникають сполучення мутації Лейдена і мутації протромбіну з іншими поліморфізмами. Так при прееклампсії

легкого ступеня мутація FV і один інший поліморфізм були виявлені у 5,6% випадків, при прееклампсії середнього ступеня у 2,8% і у 25% при прееклампсії важкого ступеня. Мутація протромбіну і один інший поліморфізм були відзначені у 5,6% в I групі, 2,8% у II групі і у 25% в III групі. Наявність мутації FV і два інших поліморфізми виявлено у 6,25% при прееклампсії середнього ступеня, а мутації FV і три інших поліморфізми у 12,5% при прееклампсії важкого ступеня. Присутність мутації протромбіну і два інших поліморфізми встановлено у 18,75% в III групі. Найбільш небезпечним є поєднання мутації FV і протромбіну, яке зустрічається у 25% при прееклампсії важкого ступеня, у контрольній групі таких поєднань не спостерігалось.

Таблиця 2

Частота виявлення поєднаних поліморфізмів у вагітних залежно від ступеня тяжкості прееклампсії

Кількість поєднаних поліморфізмів	Групи дослідження, %			
	I	II	III	Контроль
0	10,8	15,6	0,0	24,4
1	43,2	37,5	25,0	48,6
2	32,4	25,0	37,5	21,6
3	10,8	21,9*	37,5*	5,4
4	2,8*	0,0	12,5*	0,0
FV+1 поліморфізм	5,6*	2,8*	12,5*	0,0
FV+2 поліморфізм	0,0	6,25*	0,0	0,0
FV+3 поліморфізм	0,0	0,0	12,5*	0,0
FV+ Protr	2,8*	0,0	25,0*	0,0

Примітка: $p < 0,05$ * достовірні відмінності з показниками контрольної групи

ВИСНОВКИ

1. Перебіг прееклампсії у важкій формі пов'язаний з наявністю гетерозиготних форм гена протромбіну, фактора Лейдена, фібриногена β , патологічної гомозиготної форми гена протромбіну, метилентетрагідрофолатредуктази, параоксонази 1.

2. Поєднаний поліморфізм аномальних генів було виявлено у 100% жінок з прееклампсією

важкого ступеня, у 89,2% з прееклампсією середнього ступеня і у 84,4% з прееклампсією легкого ступеня тяжкості.

3. Існування поєднаних поліморфізмів генів системи гемостазу, ендотелію, регуляторів артеріального тиску здійснює потенціюючий шкідливий вплив та створює умови для перебігу прееклампсії у більш важкій формі

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К.Айламазян, Е.В.Мостовая. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.- 272 с.
2. Запорожан В.Н. Приобретенные и генетические формы тромбофилий в патогенезе акушерской

патологии / В.Н. Запорожан, В. И. Линников // Интегративная антропология.- 2006.- Т. 8. № 2.- С.3-7.

3. Кварацхелия Е. Е. Генетическая и приобретенная тромбофилии у пациенток с гипертензивным

синдромом / Е.Е. Кварацхелия // АГ-инфо.- 2006.- №4.- С. 20-21.

4. Макацария А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д. Макацария, В.О.Бицадзе.- М.: Триада-Х, 2008. – 152 с.

5. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О.Бицадзе.- М.: Триада-Х, 2003.–904 с.

6. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного

здоровья / В.С. Баранов, Т.Э. Ивашенко, А.С. Готов [и др.]– СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2009.-68 с.

7. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, А.С. Готов [и др.]– СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2009.-56 с.

8. Шабанова Н.А. Современные подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений при беременности / Н.С. Шабанова, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней.-2011.- Т. 60, № 3.- С. 161-169.



УДК 618.14-006.36.616.13-005.7-08

М.В. Медведєв

ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПІЇ АГОНІСТАМИ ГОНАДОЛІБЕРИНУ ПЕРЕД ЕМБОЛІЗАЦІЄЮ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Потапов)*

Ключові слова: лейоміома матки,
емболізація маткових артерій,
репродуктивна функція,
органозберігаюче лікування,
агоністи ГнРГ

Key words: *uterine leiomyoma,
uterine artery embolisation,
reproductive function, conservative
treatment, GnRH agonists*

Резюме. В исследовании принимало участие 142 женщины, из них 62 подверглись эмболизации маточных артерий (ЭМА) по поводу лечения симптомной лейомиомы матки. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ, когда инъекция депо-формы препарата проводилась на 1-3 день менструального цикла, а ЭМА выполнялась на фоне flare-up эффекта, сопровождающегося супрафизиологическим повышением уровня эстрадиола и, как следствие, повышением васкуляризации миомы. Предложенная новая схема использования α -ГнРГ перед ЭМА, так называемая транзитная гипervаскуляризация миомы, позволила сократить время процедуры, существенно снизить выраженность симптомов, частоту рецидивов лейомиомы матки.

Summary. The study involved 142 women, of whom 62 underwent uterine artery embolization (UAE) for the treatment of symptomatic uterine leiomyoma. A randomized study of a new regimen of GnRH agonists was carried out. Depot forms of the drug were injected in 1-3 days of the menstrual cycle and UAE was performed on a background of flare-up effect, accompanied by a supraphysiological increase in estradiol levels and, consequently, increased vascularization of fibroids. The proposed new scheme for the use of α -GnRH before embolization, so-called transient hypervascularization of fibroids, allowed to significantly reduce symptoms rate and uterine leiomyoma relapse rate.

Лейоміома тіла матки (ЛТМ) є найбільш поширеною пухлиною жіночої репродуктивної системи та завдає істотної шкоди жіночому репродуктивному здоров'ю, знижуючи репродуктивний потенціал, працездатність та якість

життя жінок. Розповсюдженість ЛТМ становить 20-30% у жінок репродуктивного віку [4].

Одним з органозберігаючих методів лікування ЛТМ, що швидко розвиваються, є рентген-ендоваскулярна емболізація маткових артерій

(ЕМА). ЕМА є лікуванням симптоматичної ЛТМ із середньою ефективністю 85% [2, 6].

У зв'язку із субоптимальною ефективністю ЕМА у ряді випадків були здійснені неодноразові спроби її підвищення, наприклад, шляхом призначення агоністів гонадотропін-релізінг гормону (а-ГнРГ) протягом 3 місяців перед процедурою. Татарчук Т.Ф. та співавт. (2006) продемонстрували більшу ефективність ЕМА в групі жінок, які передопераційно приймали а-ГнРГ. Автори вважають, що ефект зумовлений спазмом судин ЛТМ, який підтримується за рахунок дії а-ГнРГ [3]. Але, за даними більшості авторів, спостерігався негативний ефект такої неоад'ювантної терапії. Калібр судин, що живлять матку та міоматозні вузли, зменшувався, що технічно ускладнювало проведення емболізації. Крім того, було продемонстровано підвищення частоти ускладнень ЕМА та її меншу ефективність за рахунок того, що міоматозні вузли під час лікування а-ГнРГ стають менш чутливими до ішемії [7].

Підтвердженням користі підвищеної васкуляризації міоми для ефективного проведення ЕМА були дослідження, які продемонстрували, що найбільш успішні ЕМА були у жінок з гіперваскулярними одиничними вузлами із ризиком рецидиву на рівні 7%. Більша ефективність ЕМА у жінок з відносно гіперваскуляризованою міомою пояснюється більшою чутливістю цих міом до ішемії [1, 9]. Естрогени спричиняють розширення судин і поліпшують приплив крові до маткових судин, що реалізуються шляхом підвищення експресії ендотеліальної NO синтази та VEGF – потужного ангіогенного фактору росту [10]. Є дані, що за наявності естрадіолу підвищувалася чутливість до ішемічного пошкодження пухлини [5].

Враховуючи переконливі дані, які показали більшу результативність ЕМА у жінок з сильно васкуляризованими міоматозними вузлами, технічну легкість виконання ЕМА при збільшенні діаметра маткових артерій, виникла ідея застосування нової схеми перед- і післяопераційної терапії а-ГнРГ, заснована на їх так званому флає-р ефекті – підвищенні рівня гонадотропних гормонів і, відповідно, естрогенів у перші 5-10 діб після ін'єкції. Якщо провести ЕМА через 5-10 діб після першої ін'єкції а-ГнРГ, очікуються такі переваги: більш ефективна профілактика рецидивів міоми за рахунок більшої чутливості тканини ЛТМ до ішемії; після ЕМА відбувається десенсибілізація гіпофізу і встановлюється гіпоестрогенний стан, який продовжується до 3 місяців після лікування. Це підтримує помірний

ішемічний стан, забезпечує пригнічення проліферації та ангіогенезу, що є ще одним механізмом профілактики утворення нових клітин-попередників та міоматозних вузлів.

Метою дослідження була оцінка ефективності нової схеми застосування а-ГнРГ до та після ЕМА з приводу лейоміоми матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні брали участь 142 жінки репродуктивного віку, соматично практично здорових. Групу 1 (контрольну) склали 80 здорових жінок без ЛТМ. Основні групи склали пацієнтки з ЛТМ, які бажали зберегти репродуктивну функцію і яким була показана ЕМА, які за допомогою рандомізації та стратифікації за віком були поділені на дві групи. До групи 2 увійшли 33 жінки, яким перед ЕМА була призначена запропонована методика. Групу 3 склали 29 жінок, яким не призначалася передопераційна підготовка.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні а-ГнРГ (гозерелін ацетат 3,6 мг) підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофізу. Підвищений рівень естрадіолу викликає гіперваскуляризацію матки, у тому числі міоматозних вузлів, та одночасно підвищену проліферацію міоцитів, що веде до підвищеної чутливості до ішемії. ЕМА була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії (відразу після закінчення менструації).

Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, всім було виконано ультразвукове дослідження органів малого тазу на ультразвуковому діагностичному сканері Philips HD11XE (Нідерланди) із застосуванням абдомінального і вагінального трансдюсерів.

Після ЕМА жінки, які отримували а-ГнРГ, продовжували отримувати цей препарат протягом 2-3 місяців. Жінки з групи 3 після ЕМА не отримували гормональної терапії, але підлягали такому ж ретельному спостереженню, як і основна група.

Рецидив був визначений як повернення симптомів, що потребують подальшого лікування, або поява нових міоматозних вузлів. Під появою нового вузла розуміли наявність підтвердженого УЗД утворення розміром 2 см та більше.

З метою оцінки якості життя пацієнток з ЛТМ використовували шкалу UFS-QOL, яка була розроблена для цієї категорії жінок Spies J.B. et al. (2002) [12] і перекладена українською мовою та адаптована автором. З метою оцінки вираженості больового синдрому після ЕМА використовувався опитувальник больових відчуттів МакГілла, візуально-аналогова шкала (ВАШ) [13]. З метою суб'єктивної оцінки ступеня крововтрати була використана модифікована візуальна шкала оцінки крововтрати РВАС, запропонована Higham et al. (1990) [8]. Об'єм крововтрати, відповідний діагнозу менорагія, встановлено 100 балів, що для зручності прирівнювалось 100 мл. Пацієнтки заповнювали анкети напередодні оперативного втручання, група 2 – перед призначенням а-ГнРГ та кожний рік спостереження після ЕМА, що дозволило виключити можливий негативний вплив на якість життя небажаних ефектів а-ГнРГ під час їх застосування.

Отримані дані оброблялися на ЕОМ за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувалися двобічний критерій Стюдента для незалежних перемінних та критерій Стюдента для повторних вимірювань. Також використовувались непараметричні критерії – точний критерій Фішера та критерій χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив $39 \pm 3,1$ місяця. Мінімальний термін – 16 міс, максимальний – 67 міс.

Середній індекс маси тіла, тривалість госпіталізації статистично не відрізнялися в групах, що досліджувалися. Характеристики пацієнток наведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Характеристики досліджуваних груп

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Середній вік, роки (M±m)	32±0,97*	39,1±0,35	40,9±0,48
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	22,9±1,6	23,8±0,9	24,1±1,9
Тривалість госпіталізації, дні (M±m)	–	2,3±0,1	2,4±0,2
Середня кількість вузлів (M±m)	–	4,5±0,5	4,7±0,5
Інтрамуральні (абс. частка, %)	–	234 (57,8%)	188 (55,0%)
Субсерозні (абс. частка, %)	–	208 (42,2%)	142 (46,0%)
Локалізація міом (абс. частка, %):	–		
- передня стінка	–	151 (32,2%)	106 (32,3%)
- задня стінка	–	169 (40,2%)	133 (40,2%)
- дно матки	–	77 (18,6%)	57 (17,3%)
- інтралігаментарні	–	45 (9,0%)	34 (10,2%)
Середній діаметр домінантного вузла, см (M±m)	–	5,2±0,5	5,7±0,4

Примітка: * - відмінність вірогідна при $p < 0,05$

Аналіз отриманих даних показав, що на момент інвазивного лікування всі жінки знаходилися в репродуктивному віці. Середній вік у групі здорових був $32 \pm 0,97$ року (min – 20, max – 45), що було вірогідно менше, ніж у жінок групи 2 та 3. Це пов'язано з тим, що група здорових жінок набиралася для порівняння не тільки з групами ЕМА, але і консервативної міомектомії,

де середній вік відповідав віку групи 1. Середній вік жінок основних груп становив $40 \pm 0,44$ року (min – 25, max – 47). У групі 2 – $39,1 \pm 0,35$ року (min – 25, max – 46), у групі 3 – $40,9 \pm 0,48$ року (min – 27, max – 45).

Як видно з таблиці 1, основні досліджувані групи вірогідно не відрізнялися за тривалістю госпіталізації та характеристиками міоматозних

вузлів. Найбільш частою локалізацією були інтрамуральні вузли, розташовані по задній стінці матки. Субсерозні вузли та вузли, розташовані по передній стінці, зустрічалися дещо рідше.

Тривалість ЕМА була вірогідно меншою у групі 2 (табл. 2). На нашу думку та на думку ендovasкулярного хірурга, який виконував про-

цедуру, це було пов'язано з більшою легкістю потрапляння у маткові артерії та більш швидким досягненням ефекту «стоп контраст» за рахунок більшого діаметру маткових артерій, більшої швидкості кровотоку та кращої васкуляризації міом.

Таблиця 2

Характеристики досліджуваних груп

Групи Показники	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Тривалість операції, хв. (M±m)	–	48,2±1,5*	66,5±2,7
Післяопераційна фебрильна гіпертермія (абс. ч., %)	–	8 (11,3%)	6 (11,3%)
Виразеність больового синдрому у перші 2 доби за ВАШ, мм (M±m)	–	49,5±2,5	47,3±2,1
Наявність важкого післяемболізаційного синдрому, (абс. ч., %)	–	3 (9,1%)	2 (6,9%)
Менструальна крововтрата за шкалою РВАС через 12 місяців, мл (M±m)	58,3±2,5*	54,2±1,6*	84,3±2,8

Примітка: * - відмінність вірогідна порівняно з групою 3 при p<0,05

Тяжких післяопераційних ускладнень не спостерігалось. Частота таких небажаних явищ, як тяжкий післяемболізаційний синдром (гіпертермія, нудота, блювання, виражений лейкоцитоз, інші ознаки інтоксикації, больовий синдром, що погано контролюється) не відрізнялася вірогідно поміж групами.

Менструальна крововтрата через рік після ЕМА у жінок групи 2 дорівнювала такій як у контрольній групі, проте ці показники були вірогідно нижчими, ніж у групі 3, що, вочевидь,

пов'язано з більшою частотою рецидивів у цій групі.

Наприкінці спостереження кількість рецидивів ЛТМ у групі 2 становила 3 (9,1%), що було статистично значущо менше, ніж у групі 3, де було 20,7% рецидивів (табл. 3). Належить відзначити, що у групі 2 були дещо підвищені терміни утворення рецидивів ЛТМ. Так, перший рецидив виник через 2 роки після ЕМА (3,0%), коли у групі 3 було вже 3 рецидиви (7,4%).

Таблиця 3

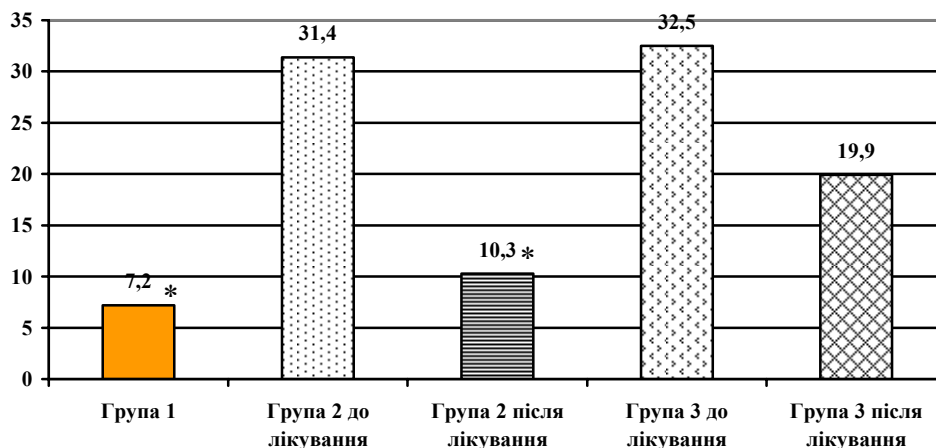
Частота рецидивів за період спостереження у жінок, які досліджувались, абс. ч. (%)

Показник	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=29)
Рецидив через 1 рік	–	1 (3,5%)
Рецидив через 2 роки	1 (3,0%)	2 (6,9%)
Рецидив через 4 роки	2 (6,1%)	3 (10,3%)
Всього частота рецидивів	3* (9,1%)	6 (20,7%)

Примітка: * - відмінність з групою 3 вірогідна при p<0,05

Як представлено на рисунку, у всіх пацієнток з ЛТМ відзначалась виражена симптоматика, причому досліджувані групи до оперативного втручання вірогідно не відрізнялися за цим показником. Добре відомий той факт, що у частини жінок після ЕМА залишається або повністю не елімінується симптоматика, асоційована з ЛТМ. На рисунку продемонстровано статистично вірогідне зменшення симптоматики у

жінок через рік після оперативного втручання. Найбільше зниження спостерігалось у групі 2, що корелює з частотою рецидивів у цій групі. В обох основних групах вираженість симптомів вірогідно перевищувала цей показник у здорових жінок. Головним чином це зниження було зумовлено зменшенням геморагічного синдрому. У більшості пацієнток не було симптомів, пов'язаних із тиском матки на суміжні органи.



Виразність симптомів лейоміоми тіла матки у досліджуваних жінок до та через 12 місяців після емболізації маткових артерій

Примітка: * - відмінність з групою 3 після лікування вірогідна при $p < 0,05$

ПІДСУМОК

Запропонована нова схема використання а-ГнРГ перед ЕМА, так звана транзитрна гіперваскуляризація міоми з подальшою ішемізуючою процедурою, дозволила скоротити час процедури, суттєво знизити виразність симптомів, частоту рецидивів лейоміоми матки. Наслідком ЕМА є суттєве ішемічне пошкодження міометрія, яке може викликати утворення нових

клітин-попередників ЛТМ. У зв'язку з цим додатковий позитивний ефект від застосування а-ГнРГ за запропонованою методикою зумовлений швидким переходом від гіперестрогенного фону до гіпоестрогенії у періоді після ЕМА, що мінімізує ризики утворення нових міоматозних вузлів та стимуляцію вже існуючих мікроскопічних попередників лейоміоми матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медведєв М.В., Потапов В.О., Рубан Н.К. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011. – № 1. – С. 157-160.
2. Опыт проведения рентген-эндоваскулярной эмболизации маточных артерий с целью лечения лейомиомы матки / В.А. Потапов, М.В. Медведєв, Е.Н. Пелина и [и др.] // Таврический медико-биологический вестник.- 2010.- Т.13, № 4.- С.144-146.
3. Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей,

- И.В. Альтман [и др.] // Междунар. эндокринолог. журнал. – 2006. – Т.5, № 3. – С.10-13.
4. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины.- 2006.-Т.25, № 1.- С. 123-129.
5. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith [et al.] // Hum. Reprod.- 2001.- Vol.16, N2.- P.340-348.
6. Bratby M.J. Radiological treatment of symptomatic uterine fibroids / M.J. Bratby, A.M. Belli // Best

Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.- 2008.- Vol.22, N 4.- P. 717-734.

7. Burbank F. Uterine Artery Occlusion by Embolization or Surgery for the Treatment of Fibroids: A Unifying Hypothesis-Transient Uterine Ischemia / F. Burbank, F.L. Hutchins // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2000. – Vol.7, N 4, Suppl. – P. S1-S49.

8. Higham J.M. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / J.M. Higham, P.M.S. O'Brien, R.W. Shaw // An. Inter. J. Obstet. Gynaecology. – 1990. – Vol.97, N8. – P. 734.

9. Isonishi S. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hiram // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198, N3. – P. 270-271-276.

10. Rubanyi G.M. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis / G.M. Rubanyi, A. Johns, K. Kauser // Vasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 38, N2. – P. 89-98.

11. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004 // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol.89, N3. – P. 305-318.

12. Spies J.B. UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata / J.B. Spies, K. Coyne, N.G. Gaaou // Obstet. Gynecology. – 2002. – Vol.99, N2. – P. 290-300.

13. Wright K.D. Factorial validity of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ) / K.D. Wright, G.J. Asmundson, D.R. McCreary // Eur. J. Pain. – 2001. – Vol.5, N3. – P. 279-284.



УДК 618.3:618.15-022-08:615.331

**К.В. Воронин,
В.И. Чуйко,
Бен Саада Нахла**

*Днепропетровская государственная медицинская академия
кафедра акушерства и гинекологии
(зав.- д. мед. н., проф. В.А. Потапов)*

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, мониторинг биоценоза родовых путей, пробиотики

Key words: pregnancy, bacterial vaginosis, monitoring of maternal passages biocenosis, probiotic

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ БЕРЕМЕННЫХ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Резюме. Огляд присвячений проблемі бактеріального вагінозу (БВ) у вагітних, який є причиною виникнення передчасних пологів, передчасного відходження навколоплідних вод, розвитку внутрішньо-утробної та постнатальної інфекції, а також післяпологових гнійно-септичних захворювань. Відзначені фактори, що сприяють розвитку дисбіозу у вагітних та зміни кількісного і якісного мікробного спектру у пологових шляхах. Наведено аналіз нових шляхів у діагностиці БВ, а також останні дані щодо мікробіологічного моніторингу мікробної картини пологових шляхів протягом всієї вагітності. Проаналізовано нові можливості корекції піхвового біоценозу під час вагітності з метою покращення репродуктивного здоров'я жінок.

Summary. The review deals with bacterial vaginosis (BV) in pregnant women, which is the cause of preterm labor, preterm rupture of membranes, development of intrauterine postnatal infection, as well as postpartum septic diseases. Factors contributing to the development of dysbiosis in pregnant and changes in the quantitative and qualitative microbial spectrum in the birth canal are defined. The analysis of the new ways in the diagnosis of BV, as well as recent data on microbiological monitoring of the microbial pattern of the birth canal during pregnancy is presented. New possibilities of VB correction during pregnancy in order to improve women's reproductive health are analyzed.

Среди основных проблем современной медицинской науки и охраны здоровья Украины важнейшее место занимает высокая инфекционная заболеваемость в акушерстве и перина-

тологии на фоне резкого снижения рождаемости [9,10,18].

Инфицирование внутриутробное и постнатальное, послеродовые воспалительные заболе-

вания многие авторы связывают с инфекционно-воспалительными заболеваниями влагалища, частота которых среди беременных составляет 34-86% [1,11,30]. При этом на бактериальный вагиноз (БВ) приходится 30%-50% [18,28]. Проведенные масштабные исследования в Западной Европе показали распространенность у беременных женщин БВ и кандидозного вульвовагинита в 12-20% и 20-35%, соответственно [38,41], тогда как в США лидирующее место занимает БВ, на долю которого приходится 40-50% всех вульвовагинитов [48].

Актуальность данной проблемы в акушерстве определяется отсутствием специфической картины воспаления при БВ у беременных, торпидное, а зачастую бессимптомное течение, которое затрудняет диагностику этого заболевания, что способствует возникновению серьезных осложнений в течении беременности и состояния плода [10,14,41].

В настоящее время стало очевидным, что представление о вагинальных инфекциях как о сугубо изолированных процессах, которые не влекут за собой нарушений репродуктивного здоровья и осложнений беременности, ушло в прошлое. Неоспоримым является факт зависимости БВ и преждевременных родов [2,13,36,48], преждевременного излития околоплодных вод [23,39], внутриутробного инфицирования плода [9,11,18,39,40], а также послеродовых гнойно-септических осложнений [30,49].

Все это требует новых подходов к диагностике БВ во время беременности, разработке методов коррекции дисбиоза влагалища и предродовой подготовки женщины, с целью снижения осложнений беременности и послеродового периода [13].

Микроэкосистема влагалища при физиологически протекающей беременности является динамической саморегулирующейся биологической системой, характеризующейся колонизационной и неспецифической резистентностью, а также биохимическими параметрами, отображающими ее метаболическую активность [1,11,15].

В вопросе влияния гормональных изменений во время беременности на количественный и качественный состав микроорганизмов до сих пор нет единого взгляда.

Одни авторы считают, что под действием прогестерона в 1-2 триместрах беременности происходит десквамация и цитолиз многослойного плоского эпителия, что способствует лактобактериям расщеплять гликоген в многослойном эпителии до молочной кислоты и приводить к поддержанию нормального pH влага-

лищной среды, что приводит к снижению численности видов некоторых групп микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных бактерий, по мере увеличения срока беременности [21,25,41].

Однако в связи с постоянно низким показателем pH создаются благоприятные условия для количественного увеличения некоторых микроорганизмов транзитной группы, таких как генитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы (до 25-30%) [25].

К моменту родов у здоровых беременных женщин снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании лактобацилл, и ребенок рождается в условиях преобладания ацидофильных бактерий, обеспечивающих колонизационную резистентность родового канала [18,28,41].

После нормальных родов состав микрофлоры влагалища и цервикального канала значительно изменяется, что обусловлено резким снижением уровня эстрогенов, появлением лохий, травм и послеоперационным применением антибактериальных препаратов. Отмечается существенное увеличение состава большинства групп бактерий, а число анаэробных видов на одну культуру возрастает с 2,5 в III триместре беременности до 4,9 на 3-й день после родов [38].

По мнению других авторов [2,14,15], во время беременности, когда происходит перестройка гормонального статуса в сторону превалирования гестагенов, и под их влиянием изменяется секреция шеечной слизи, увеличивается уровень pH, что приводит к смене микрофлоры влагалища и размножения условно-патогенной микрофлоры, которая характерна для нормы, но при увеличении популяции способна вызвать всевозможные неприятные явления и вызвать развитие воспалительных процессов. Возникает «замкнутый круг»: с одной стороны, снижается кислотность влагалищной среды, что вызывает размножение анаэробной микрофлоры, а она, в свою очередь, вытесняет лактобактерии, которые способны поддерживать кислотность влагалища на необходимом уровне. Таким образом развивается БВ.

По определению многих авторов [2,15,17], бактериальный вагиноз (БВ) - это дисбиоз биотопы влагалища, вызванный усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus genitalium et hominis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.), достигающих количества 10^{10} - 10^{11} КОЕ/мл, и резким снижением концентрации

H₂O₂-продуцирующих лактобактерий с одновременным увеличением количества атипичных лактобацилл.

Сложность в объяснении причин, вызывающих БВ, заключается в том, что не существует единого возбудителя заболевания, а микроорганизмы, вовлеченные в патологический процесс, зачастую встречаются и в нормоценозе влагалища; большинство симптомов – субъективно, течение процесса – непатогномонично, и лишь тщательное обследование может позволить в большинстве случаев объективно оценить состояние пациентов и дифференцировать этот патологический процесс от других [11].

В настоящее время БВ связывают в основном с такими облигатными анаэробами, как *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginalis* (это наиболее частые этиологические факторы развития дисбиотических состояний). При проведении количественной оценки выявления *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginalis*, основанных на ПЦР в режиме реального времени для диагностики дисбиоза влагалища, было установлено, что качественное выявление данных анаэробов без количественной оценки не оправдано [11,17].

Количество *Gardnerella vaginalis* в норме составляет 10⁶ КОЕ/мл. В большем количестве *Gardnerella vaginalis* способны вызывать дисбиоз влагалища за счет таких факторов патогенности, как муколитические ферменты и гемолизин, а также выраженной адгезивной активности на влагалищном эпителии. *Mobiluncus* выделяется не более чем у 5% здоровых беременных женщин (до 10³ КОЕ/мл), при дисбиотических состояниях частота его обнаружения повышается до 30–50% случаев. В ряде зарубежных работ было показано, что с *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginalis* связана резистентность БВ к метронидазолу и другим антибиотикам, а следовательно, и с рецидивами после лечения [41,44].

Важнейшим вопросом по проблеме БВ необходимо считать критерии диагностики дисбиотических состояний во время беременности, так как современная этиологическая диагностика БВ служит основанием для раннего начала этиотропной терапии, а также для информации беременной о возможном заболевании плода и новорожденного, а также послеродовых воспалительных заболеваний. В настоящее время нет четких критериев диагностики БВ, предлагаются различные интерпретации состояния влагалищного биотопа.

На современном этапе клинические признаки пока остаются ведущими в диагностике БВ.

Классическим считается диагностика БВ по критериям R. Amsel (1983), чувствительность и специфичность которых в целом составляют 37% и 99% соответственно:

- гомогенные выделения из влагалища при отсутствии признаков воспаления (соотношение лейкоцитов к клеткам эпителия < 1:1) (чувствительность – 35%, специфичность 85%);

- наличие «ключевых клеток» при микроскопии нативных неокрашенных мазков из влагалища (чувствительность 33%, специфичность 85%);

- pH вагинального отделяемого > 4,5 (чувствительность 83%, специфичность 69%);

- положительный аминный тест (неприятный "рыбный" запах влагалищных выделений до и/или после добавления 10% раствора КОН) (чувствительность 45%, специфичность 96%);

Как видим, каждый из этих тестов в отдельности не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью. Кроме того, некоторые тесты подвержены субъективной оценке, что не обеспечивает в ряде случаев достоверной диагностики.

Невысокая чувствительность критериев R. Amsel и наличие бессимптомных форм бактериального вагиноза заставило искать другие методы и критерии подтверждения диагноза БВ.

В конце 80-х С.А. Spiegel (1989) предложил использовать балльную систему для диагностики БВ с учетом соотношения морфотипов лактобацилл и вагинальной гарднереллы при микроскопии окрашенного по Грамму мазка из влагалища. Однако система не прижилась, и только в 1991 году R.P. Nugent et al. предложили свои лабораторные критерии диагностики БВ, которыми до сих пор широко пользуются в мировой медицине. В основе лежит система баллов и их комбинации для диагностики и оценки степени БВ по критериям трех бактериальных морфотипов влагалища:

А – лактобактерии, В – вагинальная гарднерелла и бактероиды и С- мобилункус. Каждый морфотип оценивается от 0 до 7 баллов. Количество полученных баллов суммируется (А+ В+ С). 0-3 балла – нормальная микрофлора; 4-6 баллов – промежуточная микрофлора; > 7 баллов – бактериальный вагиноз.

В то же время было показано, что микроскопия вагинального отделяемого, окрашенного по Грамму, по чувствительности и специфичности приближается к 97–100% в сравнении с классическим культуральным исследованием [41]. Этот метод диагностики позволяет проводить оценку состояния микроценоза влагалища, в

том числе и диагностику БВ, по совокупности таких признаков, как общее количество микроорганизмов и особенности их морфологических и тинкториальных свойств.

Возможность визуализировать микроорганизмы при микроскопии появляется при количественном их содержании в патологическом материале на уровне 10^5 КОЕ/мл и более. Поэтому в норме во влагалищном мазке выявляются только лактобациллы, а транзитный компонент микробиоценоза не заметен. При БВ количество строго анаэробных видов достигает очень высоких показателей. Поэтому они легко выявляются в мазках, при этом имеют также положительные отличия от лактобацилл по морфологии клеток и окраске по Грамму. Мазки по Грамму позволяют выявлять и такой патогномоничный признак БВ, как «ключевые клетки», а также дифференцировать их с ложноключевыми клетками, которые в неокрашенных мазках часто принимаются за «ключевые», что приводит к неправильной диагностике БВ. Примерно в 5—7% случаев диагностика БВ только по микроскопии Грамм-мазков также бывает несовершенной. Приходится учитывать, что около 30% вагинитов может быть связано с микст-инфекциями. Клиническая практика убедила специалистов в необходимости сочетания микроскопии мазков, окрашенных по Грамму, с обычным культуральным исследованием. Это позволяет дать интегральную оценку состояния микроценоза влагалища, исключить микст – инфекции с участием БВ, определить титр лактобактерий и предупредить развитие осложнений, связанных с активацией микроорганизмов с природной устойчивостью к антианаэробным антибиотикам и получающих селективные преимущества на фоне такого лечения [3].

При проведении классического бактериологического исследования необходимо учитывать тот факт, что само по себе обнаружение отдельных видов облигатных анаэробов и *Gardnerella vaginalis* не всегда равнозначно микробиологическому диагнозу БВ, т.к. *Gardnerella vaginalis* и облигатно-анаэробные микроорганизмы могут быть частью эндогенной микрофлоры. Поэтому бактериологическая диагностика БВ должна, в первую очередь, основываться на интегральной оценке микрофлоры с учетом не только ее видового и количественного состава, но и количественного соотношения отдельных ее компонентов.

До настоящего времени продолжают исследования по усовершенствованию и упрощению диагностики БВ, в частности с использованием

ПЦР-технологий. Однако пока нельзя признать результаты этих исследований клинически удовлетворительными. Учитывая принадлежность возбудителей БВ к группе условно-патогенных бактерий и частое их присутствие в составе микроценоза влагалища здоровых беременных женщин, индикация их в патологическом материале не может быть основанием для диагноза БВ [2].

С. S. Bradshaw et al. (2006) выявили высокую специфичность (77%) выявления микроорганизма *Atopobium vaginae* при БВ, поэтому ими было предложено использовать ПЦР – метод выявления данного микроорганизма в диагностике БВ.

Кроме скрининг-тестов, для диагностики БВ используют лабораторные методы: хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном содержимом, выявление ферментов пролинаминопептидазы, сиалидазы и некоторые другие [26,32,42].

Многочисленные исследования влагалищного биотопа у женщин по количественным и качественным критериям состояния влагалищной микрофлоры потребовали систематизации картин микробиоценозов. Было предложено оценивать состояние биоценоза по 4 категориям: норма, носительство (промежуточный тип), дисбиоз (вагиноз) и вагинит [14], основанным на количестве лактобактерий и других видов микроорганизмов, лейкоцитов, эпителиоцитов и выраженности фагоцитоза в мазке.

G. Gilbert, G. Donders (2000) предложили пользоваться в медицинской практике термином лактобациллярная степень (Lactobacillary grading – LBG), показывающей заселенность влагалища нормальными лактобациллами. Согласно лактобациллярной степени, морфологическую картину влагалища разделить на 3 степени по представительству в мазках лактобацилл и условно-патогенной кокковой флоры.

А.С. Анкирская (2005) предложила выделять по клиническому течению БВ острые формы, хронические и бессимптомные. Г.Р. Байрамова и соавт. (2006) БВ с клинической симптоматикой поделили на моносимптомный и полисимптомный.

Р.Е. Ная et al. (2007) предложили выделить БВ временный, перемежающийся и персистирующий.

По тяжести клинических проявлений А.Р. Мавзютов (2008) предложил выделить три степени БВ:

1 степень - компенсированная, для которой характерно полное отсутствие в исследуемом

материале микрофлоры при неизмененных эпителиоцитах. Указанное состояние слизистой влагалища не рассматривается в качестве патологического, но отсутствие лактобактериальной флоры свидетельствует о принципиальной возможности заселения пустующей экологической ниши попадающими с наружных половых органов микроорганизмами и последующим формированием БВ. Описанные формы могут наблюдаться при микроскопии в результате "чрезмерной" подготовки пациентки к посещению врача или же после проведения интенсивной химиотерапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия;

2 степень - субкомпенсированная, характеризующаяся количественным снижением лактобактерий, соизмеримым с возрастанием количества сопутствующей грамвариабельной полиморфной бактериальной флоры, и появлением в поле зрения единичных (1-5) «ключевых клеток» при относительно умеренном лейкоцитозе (15-25 в поле зрения). «Ключевые клетки» могут быть представлены как покрытыми бактериальной флорой снаружи эпителиоцитами, так и содержащими бактерии внутриклеточно ввиду неспецифического осуществления эпителиальными клетками функций фагоцитоза;

3 степень - декомпенсированная, являющаяся клинически выраженной в соответствии с симптоматикой БВ и микроскопически характеризующаяся полным отсутствием лактобактерий, когда все поле зрения заполнено «ключевыми клетками». Бактериальная флора при этом может быть представлена самыми различными, за отсутствием лактобактерий, микроорганизмами как в монокультуре, так и в различных морфо- и видовых сочетаниях.

Следует отметить, что ни одна из существующих классификаций не бесспорна. Отсутствует классификация и клинические картины форм микробиоценозов во время беременности. Это подчеркивает необходимость дальнейших клинических и лабораторных исследований БВ.

Анализ доступной литературы показал, что очень мало работ посвящено скрининговым исследованиям изменения влагалищной микрофлоры у беременных на протяжении всей беременности.

Высокий риск развития акушерских, послеродовых и неонатологических осложнений у беременных с БВ выдвигает на первый план скрининговые исследования состояния микробиоценоза влагалища на протяжении всей беременности [4,40].

М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский и др. (2009)

считают, что мониторинг состояния биоценоза должен основываться не на качественных исследованиях (ПЦР), а на бактериологических количественных исследованиях, с учетом появившегося исследования количества микроорганизмов методом ПЦР в реальном времени («Фемофлор»).

F. Judlin et al. (2003) рекомендуют постоянный скрининг влагалищного биотопа с 34 недели по 38 неделю беременности для профилактики неонатального инфекционного процесса. У женщин в анамнезе с преждевременными родами этот скрининг авторы рекомендуют производить в ранние сроки беременности.

По мнению других авторов [13,33], оптимальным сроком проведения скрининга внутриутробных инфекций и дисбиотических состояний биотопов влагалища и цервикального канала является 1 триместр беременности. Пролонгированное наблюдение за беременными позволило установить, что в 1 триместре беременности в подавляющем большинстве случаев развивается БВ, а частота кандидозных поражений прогрессивно увеличивается со сроком гестации. Подобная динамика связывается с уменьшением влияния эстрогенов и возрастанием роли прогестерона, а затем с возрастанием эстрогенов в 3-м триместре беременности [6,8].

Такой «ранний» скрининг позволяет в последующем проводить безопасное медикаментозное лечение этой патологии в перинатальном периоде, а также осуществлять раннюю профилактику осложнений беременности и послеродового периода.

В исследованиях Е.И. Боровковой (2005) было установлено, что БВ в 1 триместре выявлялся в 90% случаев, во II триместре — в 64,1%, в III триместре — в 48,6%, а в исследованиях Т.Е. Карапетян и соавт. (2008) встречаемость БВ в 1 триместре составляла 40,3%, с последующим снижением во 2-м триместре до 28,8% и в 3-м до 17,8%. При этом авторы отмечали, что БВ протекал у беременных бессимптомно и только у 15,9% отмечались жалобы.

Заслуживают внимание исследования П.В. Буданова и соавт. (2007), которые были проведены у беременных в сроки до 12 недель, в 18-20 нед., 28-30 нед. и в 37-38 нед. с оценкой состояния микробиоценоза родовых путей. Было установлено, что у беременных с нормальным состоянием микроценоза влагалища с увеличением срока беременности происходит подготовка родовых путей, заключающаяся в снижении глубины и степени обсемененности

канала шейки матки. При этом в видовом составе микроорганизмов, выделяемых из шейки матки перед родами, преобладают облигатные анаэробы (в 2,6 раз больше, чем в 1 триместре), а на протяжении беременности - факультативные анаэробы, включая лактобактерии. В динамике беременности количество лактобактерий увеличивалось, а другие микроорганизмы встречались в различных сочетаниях при количестве каждого вида, не превышавшем 10^2 - 10^3 КОЕ/мл.

Исследователями было установлено, что во время беременности из цервикального канала с высокой частотой выделяются грибы рода *Candida*, причем их представительство в микробном составе цервикальной слизи увеличивается к концу беременности при отсутствии клинических и лабораторных признаков кандидоза. Подобные изменения происходили на фоне увеличения общей обсемененности влагалища, с преобладанием в его микробном составе лактобактерий.

При этом независимо от срока беременности менялся состав вагинального отделяемого. В первую очередь повышается количество лейкоцитов, число которых преобладает над числом эпителиоцитов. Увеличивается количество слущенных эпителиальных клеток и повышается адгезия на них *Candida spp.* В 77,1% случаев имели место изменения микробного состава вагинального секрета, выражавшиеся в уменьшении количества лактобацилл и увеличении доли условно-патогенных микроорганизмов.

У беременных с БВ, по мере увеличения срока гестации, уменьшения микробной обсемененности канала шейки матки не наблюдалось. Напротив, резко возрастало количество облигатных микроорганизмов.

А.Р. Мавзютов (2008) в своих исследованиях показал, что при нормально протекающей беременности дисбактериоз разной степени выраженности имел место у всех беременных в 1-2 триместрах. Эти изменения носили преходящий характер и часто не требовали лечения, поскольку к 3 триместру лактобациллы начинают доминировать в микрофлоре влагалища.

В мире проведено большое количество исследований, анализирующих эффективность различных методов лечения БВ и возможности их применения у беременных. Результаты неоднозначны и существенно отличаются, но все-таки многие авторы отмечают, что лечение приводит к снижению гестационных осложнений [5, 10, 13, 44]. Кроме того, известно, что формирование микрофлоры у новорожденных в первые часы

жизни происходит за счет микрофлоры родовых путей матери. Если заселение кишечника будет происходить патогенными микроорганизмами, то во многом будет нарушена колонизационная резистентность, что, скорее всего, приведет к нарушению функции кишечника и снизит адаптационные возможности новорожденного и ухудшит его состояние здоровья [33].

Можно выделить основные принципы лечения БВ:

1. Противомикробная терапия, направленная на подавление анаэробной микрофлоры, местно или системно.
2. Создание оптимальных физиологических условий среды влагалища.
3. Восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища. Коррекция микробиоценоза кишечника.
4. Применение десенсибилизирующих средств.
5. Проведение иммунокорректирующей терапии.

Международные рандомизированные исследования показали, что метронидазол и клиндамицин - два стандарта, обеспечивающие индивидуальный подход к терапии БВ [5,10,34]. Исследования последних лет также были посвящены изучению метронидазола. Однако при таком лечении частота рецидивов достигала 40-50%, а в ряде случаев развивался вагинальный кандидоз. При пероральном приеме 5-нитроимидазолов в 25% случаев наблюдаются различные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [16]. Поэтому совершенно очевидной стала необходимость выбора альтернативных методов лечения. В лечении БВ у беременных были применены такие препараты, как пимафуцин [4], йод-содержащий антисептик «Бетадин» [25,33], хлоргексидин [8,13,25], флуомизин [9] и другие.

Назначение антибактериальных препаратов энтерально и парентерально нецелесообразно, поскольку установлена высокая корреляция с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта [24], что также подтверждает преимущество местного лечения БВ. При лечении БВ в ряде мировых руководств рекомендована только местная терапия - клиндамицин в виде 2% крема в течение 6 дней, влагалищных капсул в течение 3 дней или 0,75% гель метронидазола в течение 5 дней. Однако в случае неуспешного лечения местнодействующими препаратами рекомендовано назначать системную терапию метро-

нидазолом, клиндамицином, орнидазолом внутрь [41,50].

Интравагинальное назначение метронидазола при лечении БВ отнесено к разряду предпочтительных согласно отечественным методическим рекомендациям и фигурирует как альтернативный способ лечения в Европейских рекомендациях и рекомендациях ВОЗ (2003). Сравнение результатов применения различных схем [10,33] показало, что лечение, основанное на интравагинальном применении, является более мягким, минимизирует системное воздействие на организм и рекомендуется как более предпочтительное для лечения беременных. Назначать препараты внутрь во время беременности нужно очень осторожно и как можно более коротким курсом [29].

В зависимости от типов вагинального биоценоза М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский и др. (2009) предложили следующую лечебную концепцию. При нормоценозе никакого вмешательства извне. В случае промежуточного типа биоценоза, а также при определении превалирования в биоценозе условно-патогенных бактерий, уреоплазмы или высоких концентраций дрожжеподобных грибов, показано динамическое бактериологическое исследование, дотация лактобактерий и «программированное закисление» среды влагалища. Если в динамике состояние остается стабильным и нет тенденции к развитию воспалительного процесса, применение антимикробных препаратов и антисептических средств не показано. В случае активизации дрожжеподобных грибов, которые активно используют ниши влагалища у беременных, основной упор, по мнению авторов, необходимо делать на поддержание нормальной функции кишечника и состояние иммунной системы.

При выявлении БВ предлагается для снижения количества и элиминации анаэробных микроорганизмов традиционно использовать препараты с антианаэробным действием (имидазол, клиндамицин, бетадин, хлоргексидин) с последующим восстановлением микробиоценоза влагалища через достижение оптимальной физиологической среды во влагалище (Вагинорм-С). Выявление вагинита является абсолютным показанием для проведения антимикробной терапии с учетом чувствительности выделенного возбудителя или их ассоциации.

Профилактика дисбиоза во время беременности должна заключаться в многофакторном применении различных мероприятий. В основе должно лежать соблюдение тщательной

интимной гигиены с использованием специальных средств (лактаcid-фемина, эпиген-интим, сафореель, детское мыло), регулярная смена гигиенических прокладок, отказ от спринцеваний. Ликвидация дисфункции кишечника у беременных женщин включением кисломолочных продуктов, а также пробиотиков (лактобактерин, наринэ, жлемик), эубиотиков (флорадофилюс, линекс, нормофлорин). Завершающим этапом по восстановлению нормоценоза влагалища служит восстановление pH в пределах 4,0-4,5 с помощью Вагинорма-С [31,35].

Лечение БВ во время беременности эксперты CDC(Американский Центр по профилактике и контролю заболеваемости) обсуждали с особой тщательностью, учитывая роль БВ в неблагоприятных исходах беременности и стремление свести к минимуму использование лекарств из-за их возможного отрицательного влияния на эмбрион и плод. Эксперты считают, что для предотвращения преждевременных родов лечение БВ у беременных группы риска следует проводить, начиная со II триместра [40,41]. Однако отечественные исследования [33], посвященные изучению влияния БВ на прерывание беременности в ранние сроки, позволяют полагать, что ряд женщин, у которых беременность прервалась в I триместре, не учитываются среди беременных, обследованных на БВ после 20 нед.

Для лечения беременных, начиная со 2 триместра, препаратами выбора являются метронидазол, орнидазол и клиндамицин для приема внутрь. В I триместре беременности пероральное применение указанных препаратов противопоказано. Для местного лечения беременных рекомендуется 2% вагинальный крем с клиндамицином и метронидазол в виде геля. В I триместре беременности при недостаточной эффективности местной терапии в качестве системного лечения рекомендуется амоксициллин [29].

При выявлении клинических и микробиологических признаков дисбиоза влагалища необходимо проведение этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормоценоза влагалища. С этой целью часто применяются пробиотики, некоторые из них ориентированы на вагинальный способ введения (ацилакт, лактобактерин и др.). Их применение не всегда приводит к желаемому клиническому и терапевтическому эффекту, так как лакто- и бифидобактерии, выделенные из желудочно-кишечного тракта человека, при попадании в несвойственные условия обитания

обладают низкими адгезивными свойствами по отношению к эпителиоцитам влагалища [20,31].

Фармацевтической компанией «Ядран» (Хорватия) выпускается препарат Лактогин (в Украине - Вагисан) - первый в мире пероральный пробиотик для восстановления нормальной микрофлоры во влагалище, содержащий комбинацию уникальных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 в дозе 10^9 КОЕ/мл., которые выделены из дистальных отделов уретры и влагалища здоровых женщин канадскими учеными G. Reid, A.W. Bruce et al. (2001). В тонком кишечнике происходит растворение капсулы и выход лактобацилл в просвет кишки. Совершая пассаж по кишечнику, они сохраняют свою жизнеспособность. После этого, вследствие анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища, лактобактерии, легко проникают во влагалище, колонизируют его и дистальные отделы уретры. Данные штаммы лактобактерий способны продуцировать бактерициноподобные вещества, перекись водорода, обладают антиграммотрицательной и антиграмположительной активностью в отношении кокковой флоры. Эффективность и безопасность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [45,46]. Применение лактогина приводит к увеличению в 3,5 раза колонизации лактобацилл в цервикальном канале, к снижению в 3,5 раза колонизации *Enterococcus* spp., способствует исчезновению из микробиоценоза влагалища *Gardnerella* vag. и *Staphylococcus aureus*., не увеличивает рост грибов рода *Candida*. По данным изученного состава микробиоценоза влагалища после лечения лактогином у 73,1% женщин превалировали лактобациллы.

Для восстановления здоровой вагинальной микрофлоры и профилактики рецидивов заболевания препарат рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки.

Исследования, проведенные G. Reid et al. (2001), показали, что применение per os лактобацилл, входящих в состав лактогина, у женщин с бактериальным вагинозом на протяжении 28 дней привело к нормализации вагинальной флоры у 90% женщин. В исследованиях, проведенных Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2008), показана эффективность лактогина у 93,3% беременных групп риска с дисбиозом влагалища, а в исследованиях C.Anucam, E.Osacuva, G.Reid (2005) перорально на фоне метронидазола эффективность лечения БВ после применения *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 составила 96%.

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, что адекватная и своевременная коррекция нарушений биоценоза влагалища у женщин вне и во время беременности сама по себе является реальной перспективой улучшения уровня их репродуктивного здоровья. Низкая эффективность традиционных методов лечения БВ, высокая частота рецидивов и риск преждевременных родов диктуют необходимость изыскания альтернативных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость дальнейшего изучения проблемы бактериального вагиноза ввиду своей актуальности не вызывает сомнений. Последовательное ее решение будет способствовать улучшению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200с.
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10-13.
3. Анкирская А.С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, №1. – С. 190-194.
4. Асцатурова О.Р. Вульвовагинальная и хламидийная инфекция при беременности / О.Р. Асцатурова, А.П. Никонов // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2002. – №2. – С. 42-48.
5. Байрамова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения препарата клиндамицин в терапии больных с бактериальным вагинозом / Г.Р. Байрамова, В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 35-42.
6. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №5. – С. 50-54.
7. Буданов П.В. Состояние микробиоценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности / П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №5. – С. 89-95.
8. Возможности коррекции дисбиотических состояний биотопов влагалища и цервикального канала у беременных группы риска / И.О. Крыжановская, Е.Ю. Лебеденко, А.С. Мартышенко, В.В. Чернавский // Рус. мед. журнал. – 2003. – №1. – С. 27-30.

9. Грищенко О.В. Клинические и прогностические аспекты лечения бактериального вагиноза у беременных / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, В.Л. Дудко // *Здоровье женщины*. – 2006. – №4 (28). – С.69-70.
10. Дашкевич В.Е. Применение препарата Далацин вагинальный крем в акушерской практике / В.Е. Дашкевич, Ю.В. Давыдова // *Укр. мед. часопис*. – 2000. – № 3. – С. 40-42.
11. Дмитриев Г.А. Бактериальный вагиноз / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М.: БИНОМ, 2008. – 192с.
12. Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава Ю.Э. Доброхотова // *Рос. вестник акушера и гинеколога*. – 2008. – № 8. – С. 62-65.
13. Карапетян Т.Е. Лечение бактериального вагиноза в 1 триместре беременности / Т.Е. Карапетян, В.В. Муравьева, А.С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – №5. – С.49-52.
14. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – С.-Петербург: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
15. Кира Е.Ф. Биологические свойства влагалища у женщин при физиологически протекающей беременности / Е.Ф. Кира, И.В. Берлев // *Рус. мед. журнал*. – 2006. – Т. 3, № 6. – С. 325-331.
16. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Н.М. Побединский, О.А. Аксенова, М.Г. Аксенова, В.А. Молочков // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 6. – С. 24-26.
17. Коршунов В.М. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80с.
18. Кругликов В.Д. Коррекция дисбиоза влагалища и цервикального канала у беременных группы риска / В.Д. Кругликов // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – №4. – С.16-19.
19. Луб'яна С.С. Особливості періоду гестації у жінок з вірусно-бактеріальною та грибковою інфекціями піхви / С.С. Луб'яна // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2000. – № 3. – С. 101-104.
20. Мавзютов А. Дисбактериоз влагалища / А. Мавзютов // *9 месяцев*. – 2008. – №2. – С.12-16.
21. Мальцева Л.И. Новые подходы к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза и его осложнений / Л.И. Мальцева // *Гинекология*. – 2005. – Т.2, №2. – С.86-92.
22. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики / М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский, А.С. Календжян, А.С. Рубцова // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2009. – №3. – С.25-30.
23. Пестрикова Т.Ю. Принципы терапии бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных / Т.Ю. Пестрикова, Л.Ю. Молодцова // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2006. – № 5. – С. 81-84.
24. Плужникова Т.А. Коррекция дисбактериоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова // *Советы врачу*. – 2008. – №3. – С.74-76.
25. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // *Рус. мед. журнал*. – 2002. – Т. 10, № 18. – С. 705-797.
26. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов. – М.: Status praesens, 2009. – 480с.
27. Руденко А.В. Диагностика бактериального вагиноза / А.В. Руденко, О.В. Ромашенко, А.П. Брудько // *Лаб. диагностика*. – 2002. – №4. – С.30-34.
28. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов / В.Н. Серов // *Рус. мед. журнал*. – 2003. – № 16. – С. 889-892.
29. Сидорова И.С. Бактериальный вагиноз / И.С. Сидорова, И.О. Макаров // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2006. – №6. – С.50-54.
30. Сидорова И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.А. Воробьева, Е.И. Боровкова // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – №2. – С.7-9.
31. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза / В.И. Краснополянский, Н.В. Зароченцева, О.Ф. Серова, В.А. Туманова // *Рус. мед. журнал*. – 2006. – Т.8, № 12. – С. 625-631.
32. Старостина Т.А. Терапия бактериального вагиноза в 1 триместре беременности / Т.А. Старостина, А.С. Анкирская, Е.М. Демидов // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 4. – С. 41-45.
33. Терапия бактериального вагиноза в 1 триместре беременности / О.Ю. Азарова, Е.М. Демидова, А.С. Анкирская, Т.А. Старостина // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – №2. – С.43-46.
34. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // *Consilium medicum*. – 2004. – Т.6, №2. – С.45-49.
35. Уварова Е.В. Применение комбинированной и местной терапии бактериального вагиноза препаратами трихопол и клиндацин у девочек и девушек / Е.В. Уварова, И.А. Киселева // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – №5. – С.58-62.
36. Antepartum prophylaxis of early neonatal bacterial infection / F. Judlin, V. Lucas, R. Kventin [et al.] // *J. Obstet., Gynecol. Reproductive Medicine*. – 2003. – Vol. 32, N1. – P.68-74.
37. Anucam C. Effective bacterial vaginosis treatment / C. Anucam, E. Osacuva, G. Reid // *Clin. Infect Dis*. – 2005. – Vol. 13. – P. 45-51.
38. Grossi S.G. Effect of periodontal infection on systemic health and well-being / S.G. Grossi, B.L. Mealey, L.F. Rose // *St. Louis* – 2004. – Vol. 34. – P. 123-129.
39. Gilbert G. Quantitative bacteriology of vaginal flora / G. Gilbert, G. Donders // *J.Infect. Dis*. – 2000. – Vol. 122. – P. 136-139.
40. Hay P.E. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy / P.E. Hay, D.J. Morgan, C.A. Ison // *Br. J. Obstet.Gynecol*. – 1994. – Vol. 101. – P. 1048-1053.

41. Koumfns E.H. Bacterial vaginosis / E.H. Koumfns, L.E. Markowitz, V. Hogan // Clin.Infect.Dis. – 2002. – Vol.15, S. 2. – P.152-172.
42. Mead P.B. Epidemiology of bacterial vaginosis / P.B. Mead // Am. J. Obstet. Gynecology. – 2001. – Vol. 169. – P.547-560.
43. Myziuk L. BV Blue test for diagnosis of bacterial vaginosis / L. Myziuk, B. Romanowski, S.C. Johnson // J. Clin. Microbiol. – 2003. – P. 1925-1928.
44. Nonspecific vaginitis; diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel, Chen K.S. [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74. – P. 14-22.
45. Nugent R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29, N 2. – P. 297-301.
46. Oral probiotics can resolve urogenital infections / G. Reid, A.W. Bruce, N. Eraser [et al.] // FEMS Microbiol Immunol. – 2001. – Vol. 30. – P 49-52.
47. Placebo controlled trial of intravaginal clindamycin 2% cream for treatment of bacterial vaginosis / G.T. Stein, S.L. Christensen, N.L. Mummaw, D.E. Soper // Ann. Pharmacother. – 1993. – Vol. 28, N 2. – P. 483-487.
48. Urogenital infections in women – Can probiotics help? / G. Reid, A.W. Bruce // Postgraduate Medical J. – 2003. – Vol. 79. – P. 429-432.
49. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor / G. Reid, A. Bocking // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P 1202-1208.
50. Spiegel C.A. Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora / C.A. Spiegel // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 27, N 3, Pt. 52. – P. 212-291.
51. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy / C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, C.K. Fairley [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, N 6. – P.828-836.



УДК 616-004:616.895.4-036:616.89

М.В. Данилова

КЛІНІКО - ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕКУРЕНТНОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
(дир.- д. мед. н., проф. П.В. Волошин)
м. Харків

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, розсіяний склероз, клініко-психопатологічні особливості

Key words: recurrent depressive disorder, multiple sclerosis, clinical-psychopathological peculiarities

Резюме. Обследовано 64 больных рассеянным склерозом с рекуррентным депрессивным расстройством. Проведен синдромальный анализ депрессивного расстройства, исследованы двигательные, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и сомато-вегетативные проявления депрессии. На основании анализа полученных данных выделены основные клинико-психопатологические особенности рекуррентного депрессивного расстройства у больных рассеянным склерозом, которые могут служить дифференциальными критериями в диагностике данной формы депрессивной патологии при рассеянном склерозе.

Summary. Sixty four patients with multiple sclerosis and recurrent depressive disorder were examined. Syndrome analysis of depressive disorder was carried out, motor, cognitive, behavioral, emotional, and somato-vegetative manifestations of depression were investigated. On the basis of analyzed results, the main clinical-psychopathological peculiarities of recurrent depressive disorder in patients with multiple sclerosis were defined. These peculiarities may be used as differential criteria for diagnosis of this form of depressive pathology in multiple sclerosis.

Масштабність та актуальність проблеми депресії в сучасному суспільстві визначається її негативним впливом на працездатність, тривалість і якість життя людини, зростаючим економічним тягарем і епідеміологічними тенденціями, що відображають неухильне зростання частоти депресивних розладів у всьому світі [3, 5-10].

За даними Всесвітньої організації Охорони здоров'я, частота депресивних розладів серед мешканців Землі досягає 3-6%, що становить від 120 до 160 мільйонів людей, серед яких у 60% спостерігається хронічна і рецидивуюча форма депресії [7]. Поширення депресій в Європі становить 17%, в США - 16,2% [9]. Аналіз поширення депресивних розладів в Україні свідчить про зростання цього показника на 17,7% тільки за останні 10 років [2].

Рівень смертності хворих на депресію достовірно вище, ніж у популяції в цілому, а тривалість їх життя на 10 років менше за рахунок сукупного впливу суїцидального ризику і високої імовірності розвитку тяжкої соматичної патології [1,5,11].

Встановлено, що під впливом сучасних факторів патоморфозу депресія характеризується вираженою соматизацією, рецидивуючим перебігом, резистентністю до терапії, що проводиться [2,4,5,6,7]. У 20% пацієнтів після встановлення діагнозу депресивна хвороба набуває рецидивуючого або хронічного перебігу. Згідно з катamnестичними даними, через 5 років після перенесеної депресії у 55% розлад рецидивує, а у 12% хроніфікується. Через 15 років рекурентний перебіг реєструється вже у 82%, а хронічний - у 6% хворих [9].

Особливу актуальність становить проблема депресій у загальній медицині, де частота їх виникнення досягає 22-33%, а в неврологічній практиці - 86% [6, 7]. Причому реєструється переважання діагностично складних стертих форм, у картині яких невротичні, соматичні, вегетативні прояви невіддільні від власне афективних, що значно ускладнює діагностику такої патології.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває необхідність вивчення специфіки та особливостей перебігу депресивних розладів при різній неврологічній патології, зокрема при розсіяному склерозі, для розробки диференційних критеріїв діагностики депресивної патології у таких хворих.

Метою цього дослідження було вивчення клініко-психопатологічних особливостей реку-

рентного депресивного розладу при розсіяному склерозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні взяло участь 64 хворих на розсіяний склероз, ускладнений рекурентним депресивним розладом (F33.0-33.2). Використовувалися клініко-психопатологічний метод, що включає зібрання скарг та анамнезу, оцінку психічного стану хворого, і психометричні методи: шкала Монтгомері-Асберга [8] для об'єктивної оцінки тяжкості депресії (MADRS), яка враховує основні симптоми депресії і дозволяє точніше оцінити динаміку стану, та опитувальник депресії Бека [8] для суб'єктивної оцінки тяжкості депресії, у якому у кожній групі тверджень про самопочуття пацієнт визначає одне, яке найкраще відповідає його переживанням впродовж останнього тижня. Статистична обробка отриманих результатів проведена методами варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента [3]. При обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна технологія Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-психопатологічний аналіз продемонстрував переважання в синдромальній структурі депресії у цих хворих тужливої (меланхолійної) (46,9%) і апато-адинамічної депресії (34,4%). Інші синдромальні варіанти зустрічалися значно рідше (табл. 1).

На підставі результатів об'єктивної оцінки тяжкості депресії (за шкалою MADRS) у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі реєструвалася помірна ступінь тяжкості стану, в середньому на рівні $28,0 \pm 1,9$ балу, що збігалось з суб'єктивною оцінкою тяжкості депресії (за опитувальником Бека), яка також відповідала помірному рівню і становила в середньому $21,9 \pm 2,0$ балу. Така відповідність суб'єктивної та об'єктивної оцінок тяжкості депресії свідчила про вираженість депресії у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі.

Аналіз феноменологічної структури депресій продемонстрував наявність у 68,7% хворих рухових порушень у вигляді загальмованості рухів, мови, міміки (табл. 2). У 29,7% реєструвалося рухове занепокоєння, а у 17,2% - невиражені рухові розлади. Подібна специфіка рухових порушень у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі відображала превалювання у генезі цих розладів ендогенних механізмів формування.

Таблиця 1

Синдромальні варіанти депресії у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі

Синдромальні варіанти депресії	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Тужлива (меланхолійна) депресія	30	46,9
Тривожна (ажитована) депресія	1	1,6
Апато-адинамічна депресія	22	34,4
Дисфорична (бурчлива, дистимічна) депресія	-	-
Анестетична (деперсоналізаційна) депресія	-	-
Істерична депресія	1	1,6
Депресія з нав'язливістю (обсесивна)	-	-
Сенесто-іпохондрична депресія	2	3,1
Астено-анергічна депресія	7	10,9
Сомато-вегетативна депресія	1	1,6

У хворих цієї групи часто зустрічались ідеаторні порушення (79,7%), які проявлялись у вигляді ідей малоцінності; когнітивні розлади у вигляді зниження пам'яті (76,6%) та рівня концентрації уваги (71,9%). Також відзначалися труднощі у прийнятті рішень (26,6%) та

іпохондричні розлади (21,9%). У цілому, характер когнітивних порушень у цій групі відбивав їх двоїстий генез: з одного боку, зумовлений органічним (дем'єлінізуючим) процесом, з іншого - ендогенним афективним процесом (табл. 3).

Таблиця 2

Рухові розлади у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі

Рухові розлади	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Загальмованість рухів, мови, міміки	44	68,7
Рухове занепокоєння (заламування рук, покусування нігтів, губ, непосидючість)	19	29,7
Рудиментарні рухові розлади	11	17,2
- гіпомімія	6	9,3
- легка загальмованість	7	10,9
- м'язова адинамія	4	6,3

Поведінкові розлади у таких хворих виявлялися переважно у вигляді погіршення комунікативних функцій, що спостерігалось у

75,0% хворих (табл. 4). Ананкастні розлади реєструвалися у 32,8%, обсесивно-компульсивні у 21,9% обстежених.

Когнітивні розлади у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі

Когнітивні розлади	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Ригідність мислення	13	20,3
Труднощі у прийнятті рішень, неможливість приймати своєчасні рішення, тенденція до відкладання прийняття рішень	17	26,6
Нав'язливі думки	10	15,6
Зниження рівня концентрації уваги	46	71,9
Порушення пам'яті (зорової, короткочасної, довготривалої)	49	76,6

Емоційні порушення були широко представлені в цій групі обстежених і проявлялися у вигляді добових коливань настрою (95,3%), відчаю (81,3%), туги (76,6%), байдужості (70,3%) і

печалі (68,8%) (табл. 5). За феноменологічною структурою представлені емоційні розлади відбивали ендogenousний реєстр патології, характерний для такого контингенту обстежених.

Поведінкові розлади у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі

Поведінкові розлади	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Обсесивно-компульсивні розлади	14	21,9
Ананкастні розлади	21	32,8
- схильність до сумнівів і обережності, особлива увага до деталей, правил, порядку	13	20,3
- надмірна сумлінність і педантизм	15	23,4
- упертість	5	7,8
- схильність до соціальних умовностей	18	28,1
Тривожні розлади	12	18,8
Погіршення комунікативних функцій	48	75,0

Серед сомато-вегетативних симптомів у хворих на рекурентний депресивний розлад при розсіяному склерозі найбільш часто зустрічалися закріпи (85,9%), порушення апетиту (82,8%), зниження маси тіла (79,7%), порушення сну (76,6 %) (табл. 6). У 50% обстежених цієї групи

реєструвалися порушення функціонування серцево-судинної системи, у 32,8% - дихальної системи, у 37,5% - сексуальні порушення. Таким чином, структура сомато-вегетативних порушень у обстежених також відбивала ендogenousний характер цієї патології.

**Емоційні розлади у хворих на рекурентний депресивний розлад
при розсіяному склерозі**

Емоційні розлади	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Ангедонія (втрата можливості отримувати задоволення)	21	32,8
Байдужість	45	70,3
Незадоволення	10	15,6
Горе (скорбота)	21	32,8
Туга	49	76,6
Печаль (сум)	44	68,8
Відчай	52	81,3
Засмучення	9	14,1
Тривога	20	31,3
Образа	7	10,9
Боязнь	12	18,8
Переляк	10	15,6
Страх	19	29,7
Досада	-	-
Гнів	1	1,6
Почуття образи	1	1,6
Обурення	1	1,6
Ненавість	-	-
Неприязнь	-	-
Злість	14	21,9
Зневіра	17	26,6
Нудьга	-	-
Жах	-	-
Сором	-	-
Лють	-	-
Презирство	2	3,1
Відраза	-	-
Незадоволення собою	13	20,3
Гіркота	9	14,1
Добові коливання настрою	61	95,3
Постійне відчуття втоми	24	37,5

**Сомато-вегетативні розлади у хворих на рекурентний депресивний розлад
при розсіяному склерозі**

Сомато-вегетативні розлади	Рекурентний депресивний розлад (F33.0-33.2) (n=64)	
	абс.	%
Порушення діяльності серцево-судинної системи (кардіалгічний синдром, порушення серцевого ритму)	32	50,0
Порушення дихання (розлад дихального ритму, ларингоспазм, кашель)	21	32,8
Порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (порушення функцій шлунка, порушення функцій кишечника)	10	15,6
Порушення з боку сечовидільної системи	18	18,8
Головні болі (психалгії, нервово-м'язового характеру, нервово-судинного характеру)	19	29,7
Сексуальні порушення (зниження лібідо, розлади ерекції, розлади еякуляції, розлади оргазму)	24	37,5
Зниження маси тіла	51	79,7
Гіпергідроз	15	23,4
Вегетативно-вісцеральні кризи (симпто-адреналові, ваго-інсулярні, змішані)	18	28,1
Порушення сну	49	76,6
Порушення апетиту	53	82,8
Закріпи	55	85,9
Порушення менструального циклу	15	23,4

ПІДСУМОК

Таким чином, проведене дослідження дозволило виділити основні клініко-психопатологічні особливості рекурентного депресивного розладу при розсіяному склерозі, які полягали у домінуванні тужливого (меланхолійного) і апато-адинамічного варіантів депресивного синдрому помірного ступеня тяжкості; переважання в структурі депресивного розладу рухової загальмованості, ідеаторних розладів (ідей малоцінності), когнітивних порушень (зниження пам'яті та уваги); наявності порушень комунікативних функцій, емоційних розладів (добові

коливання настрою, відчай, туга, байдужість і смуток) та сомато-вегетативних проявів (закріпи, порушення апетиту, зниження маси тіла, порушення сну) ендogenous характеру. Виділені клініко-психопатологічні особливості можуть служити діагностичними критеріями наявності рекурентного депресивного розладу у хворих на розсіяний склероз, їх облік дозволить значно підвищити діагностичну точність і застосувати своєчасні адекватні методи лікування такої категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бачериков А. М. Психодіагностичні предиктори суїцидальної поведінки у хворих на депресивні розлади / А.М. Бачериков, Т. В. Ткаченко // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т.15, вип. 1 (50), додаток. - С.154-155.
2. Бредня В. Ф. Клінічні аспекти реабілітації хворих на депресивні розлади / В. Ф. Бредня, В. В. Бредня, Т. С. Бредня // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т.15, вип. 1 (50), додаток. - С. 158-159.
3. Гланц А. Медико – биологическая статистика / А. Гланц. – М., 1999. – 453с.
4. Казаков В.Є. Діагностика і реабілітація хворих з соматизованими депресивними розладами / В.Є. Казаков // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т.15, вип. 1 (50), додаток. - С. 186.
5. Марута Н.А. Актівегін і Геримакс в лікуванні резистентних рекурентних депресивних розладів / Н. А. Марута, А. М. Бачериков // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т.15, вип. 1 (50). - С. 119-121.
6. Марута Н.А. Ефективність препарату венлаксор при лікуванні депресивних розладів / Н.А. Ма-

рута // Укр. вісник психоневрології. - 2007. - Т.15, вип. 2 (51). - С. 139-142.

7. Михайлов Б.В. Проблема депресій в загальносоматичній практиці / Б.В. Михайлов // Між-нар. мед. журнал. - 2003. - Т. 9, № 3. - С. 22-27.

8. Мішиєв В.Д. Сучасні депресивні розлади. Керівництво для лікарів / В.Д. Мішиєв. - Львів, 2004. - 208 с.

9. Смулевич А.Б. Терапія депресій як пріоритетна проблема медицини ХХІ століття / А.Б. Смулевич // Неврологія та психіатрія. - М., 2006.

10. Baldwin D. Depression / D. Baldwin, R. Hir-

schfeld. - Oxford: Lundbeck Institute, 2005. - 82 p.

11. Kanner A. M. Depression in Neurological Disorders / A. M. Kanner. - Chicago: Lundbeck Institute, 2005. - 161 p.

12. Kennedy S. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder / S. Kennedy, R. A. Emsley // Ibid. - 2005. - Vol.16. - P. 323-329.

13. Kutcher S., Chehil S. Suicide Risk Management / S. Kutcher, S. Chehil. - Halifax. Lundbeck Institute, 2007. - 134p.



УДК: 612.171-053.5/.67

**В.О. Кондратьєв,
Л.І. Вакуленко,
Н.Г. Порохня,
Н.П. Ткаченко,
І.І. Андрейченко***

ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

кафедра госпітальної педіатрії №1

(зав. – д. мед. наук, проф. В.О. Кондратьєв)

*Обласна дитяча клінічна лікарня**

м.Дніпропетровськ

СЕРЦЕВА ДІЯЛЬНІСТЬ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ

Ключові слова: *серцева діяльність, ехокардіографічні показники, діти*

Key words: *cardiac activity, echocardiography parameters, children*

Резюме. *Изучены возрастные особенности развития сердца и формирования его структур у 230 здоровых детей и подростков, определены возрастные диапазоны эхокардиографических показателей у детей в возрасте от 7 месяцев до 16 лет, даны характеристики возрастных особенностей трансклапанных доплеровских потоков, которые могут быть использованы в качестве нормативных при оценке сердечной деятельности у детей в условиях кардиальной и соматической патологии.*

Summary. *Age features of heart development and its structures forming in 230 healthy children and adolescents aged from 7 months to 16 years were evaluated. Age echocardiography parameters and characteristics of transvalvular Doppler currents in these category of children, which may be used as normal variants while evaluating cardiac activity in children with cardiac and somatic disorders were determined.*

Дослідження серцевої діяльності у дітей в нормі і при патології за допомогою методу ехокардіографії (ЕхоКГ) в останні десятиріччя міцно увійшли в клінічну практику не тільки кардіологів, але й педіатрів, та є найбільш розповсюдженими в світовій педіатрії завдяки неінвазивності та високій інформативності методу [4, 5].

Сучасна діагностика кардіологічних захворювань, ураження серця і судин при різних

соматичних захворюваннях у дітей і підлітків неможлива без використання методу ЕхоКГ, методологічною основою якого є накопичення і використання знань про вікові особливості й закономірності взаємозв'язків ехо- і доплеркардіографічних показників у здорової дитини в різні вікові періоди [4]. Вікові особливості ЕхоКГ-розмірів порожнин серця і крупних судин, морфометричні та функціональні параметри шлуночків і передсердь серця, співвід-

ношення їх до маси, довжини тіла або до площі тіла висвітлені у науковій літературі недостатньо і стосуються окремих ЕхоКГ-показників і параметрів гемодинаміки [5], що утруднює співставлення результатів наукових і практичних досліджень, виконаних у різних клініках, різними дослідниками. Проте використання нормальних діапазонів індексів співвідношення ехокардіографічних показників між собою, нормалізація останніх за площею тіла в клінічній педіатрії доцільне для диференціювання фізіологічних особливостей і патологічних змін з боку порожнини серця та його структур, оскільки діти однакового віку та статі можуть мати різний фізичний розвиток, надлишок або недостатню вагу та довжину тіла.

Метою роботи є дослідження вікових змін ЕхоКГ-показників серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки у здорових дітей для визначення нормальних вікових діапазонів доплерехокардіографічних показників та їх використання в практичній педіатрії і дитячій кардіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Клінічні та доплерехокардіографічні дослідження були проведені в 2009-2011 роках на базі обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська. Було обстежено 230 здорових дітей у віці від 7 місяців до 16 років, які не мали на час дослідження скарг і клінічних ознак гострих та хронічних соматичних захворювань. Всі обстежені діти були розподілені на вікові групи: 1-а група (7-12 місяців) - 26 дітей, 2-а група (1-3 роки) - 32 дитини, 3-я група (4-6 років) - 48 дітей, 4-а група (7-10 років) - 42 дитини, 5-а група (11-13 років) - 38 дітей, 6-а група (14-16 років) - 44 дитини.

Для дослідження морфометричних показників серцевих структур та внутрішньосерцевої гемодинаміки у роботі використовувались ультразвукові методи: ехокардіографія (ЕхоКГ) та доплерехокардіографія (ДЕхоКГ), що здійснювалися одночасно на ультразвуковому сканері "Acuson CV70" (Siemens) в М- та 2D- режимі, а також із застосуванням доплера в імпульсному режимі (PW) за стандартною методикою [1].

У стандартних позиціях вимірювались систолічний (Ds, см) і діастолічний (Dd, см) діаметри лівого та правого (Drv, см) шлуночків, лівого (Ddla, см) передсердя, діастолічна товщина (Tm, см) і систолічна амплітуда (Am, см) задньої стінки лівого шлуночка, діастолічна товщина (Ts, см) і систолічна амплітуда (As, см) міжшлуночкової перегородки, діастолічна товщина правого шлуночка (Trv, см), діаметр аорти (Da, см). Розраховувалися частота серцевих скорочень

(HR, уд/хв.), час вигнання лівого шлуночка (E, с), маса міокарда лівого шлуночка (Mmlv, г) [4]. У зв'язку з тим, що обстеження здійснювалися у дітей різного віку (від 7 місяців до 16 років), які мали різні показники фізичного розвитку (зріст, маса тіла), морфометричні показники серця були нормалізовані за площею тіла (T). За отриманими даними розраховувалися індекси співвідношення ЕхоКГ-показників між собою: Dd/Drv, Dd/Da, Dd/Dla, Ts/Tm, Trv/Tm [2]. Розраховувалися показники насосної функції: фракція вигнання (EF, ум. од.), відносне систолічне скорочення порожнини лівого шлуночка (ΔD , %) та скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка: швидкість циркулярного скорочення міокарда (V_{cf} , $\text{окр} \cdot \text{с}^{-1}$), середня нормалізована швидкість скорочення міокарда (nV_{mean} , мм/с) задньої стінки лівого шлуночка [4]. Нормальними вважались діапазони ЕхоКГ-показників, що коливалися у межах $\pm 1,0$ SD (сигмального відхилення) від середніх величин [3].

Вивчення внутрішньосерцевої клапанної гемодинаміки у дітей здійснювалося за допомогою імпульсної ДЕхоКГ з верхівкової позиції чотирикамерного серця і включало оцінку максимальної швидкості трансмітрального кровотоку (V_{maxMt}), максимальної швидкості потоку через трикуспідальний клапан (V_{maxTk}), трансортального кровотоку (V_{maxAo}) та максимальної швидкості потоку через клапан легеневої артерії (V_{maxAp}). При цьому робили якісно-кількісну оцінку доплер-потоків на мітральному (Mt), трикуспідальному (Tk), аортальному (Ao) та легеновому (Ap) клапанах [1].

Математичне і статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилося за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0 із використанням альтернативного, варіаційного і кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень були визначені вікові діапазони ЕхоКГ-показників у межах $\pm 1,0SD$ від середніх величин, що були характерними для вікових груп здорових дітей і підлітків від 7 місяців до 16 років і давали можливість оцінити вікові особливості серцевої діяльності.

Морфометричні ЕхоКГ-показники здорових дітей і підлітків у досліджених вікових групах мали деякі відмінності, що відбивали особливості розвитку серця і формування його структур протягом росту дитини (табл. 1). Середні величини систолічного (Ds) і діастолічного (Dd)

діаметрів лівого шлуночка, діастолічного діаметру лівого передсердя (Dla), діаметру аорти (Da) відбивали помірне збільшення за віком у здорових дітей всіх груп та мали достовірну різницю в групах ($p < 0,05$), що відповідає літературним даним [5]. Показник діаметру правого шлуночка (Drv) мав достовірне збільшення порівняно з попередньою віковою групою у дітей 2-ї і 3-ї групи, у віці від 1 до 6 років. Така ж

тенденція спостерігалася й з боку показників діастолічної товщини задньої стінки лівого шлуночка (Tm) і правого шлуночка (Trv) в 3-й та 4-й групах ($p < 0,05$). Незначне збільшення за віком спостерігалася з боку показника товщини міжшлуночкової перегородки (Ts), при цьому різниця між середніми величинами Ts у вікових групах була недостовірною ($p > 0,05$), крім дітей у віці 7-10 років.

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники у здорових дітей ($M \pm m$, SD)

Вікова група	ЕхоКГ-показники												
		Ds, см	Dd, см	Drv, см	Ddla, см	Da, см	HR, уд.	E, сек	Am, см	As, см	Tm, см	Ts, см	Trv, см
1-а група													
7-12 місяців	M	1,66*	2,70*	0,65	1,38*	1,26*	124	0,22	0,64	0,37	0,43	0,44	0,21
n=26	$\pm m$	0,07	0,09	0,02	0,03	0,02	3,3	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,005
	$\pm SD$	0,18	0,28	0,05	0,08	0,06	8,9	0,02	0,08	0,06	0,02	0,04	0,01
2-а група													
1-3 роки	M	1,91*	3,25*	0,72*	1,62*	1,54*	107*	0,25*	0,81*	0,44*	0,46	0,46	0,22
n=32	$\pm m$	0,0,7	0,08	0,02	0,03	0,04	3,8	0,002	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01
	$\pm SD$	0,18	0,21	0,05	0,07	0,15	10,6	0,01	0,07	0,07	0,04	0,03	0,02
3-я група													
4-6 років	M	2,10*	3,70*	0,85*	1,82*	1,75*	94*	0,27	1,05*	0,52*	0,49	0,48	0,26*
n=48	$\pm m$	0,08	0,10	0,05	0,08	0,03	2,6	0,01	0,05	0,05	0,02	0,01	0,01
	$\pm SD$	0,26	0,24	0,12	0,25	0,08	6,4	0,03	0,12	0,16	0,05	0,02	0,02
4-а група													
7-10 років	M	2,40*	4,08*	0,92	1,99*	1,94*	86*	0,28	1,13	0,54	0,55*	0,57*	0,30*
n=42	$\pm m$	0,05	0,05	0,03	0,04	0,03	2,8	0,003	0,05	0,02	0,02	0,03	0,01
	$\pm SD$	0,21	0,22	0,12	0,16	0,11	7,2	0,01	0,11	0,05	0,05	0,07	0,02
5-а група													
11-13 років	M	2,58*	4,26*	0,96	2,13*	2,12*	82	0,29	1,21	0,60	0,60	0,61	0,33
n=38	$\pm m$	0,08	0,10	0,03	0,07	0,05	2,9	0,01	0,06	0,05	0,03	0,03	0,02
	$\pm SD$	0,32	0,42	0,09	0,22	0,18	7,4	0,02	0,16	0,14	0,07	0,07	0,04
6-а група													
14-16 років	M	2,91*	4,58*	1,02	2,58*	2,46*	80*	0,30	1,32	0,68	0,64	0,65	0,35
n=44	$\pm m$	0,1	0,07	0,04	0,06	0,08	3,6	0,01	0,07	0,05	0,02	0,03	0,01
	$\pm SD$	0,3	0,38	0,12	0,19	0,26	9,8	0,02	0,16	0,13	0,07	0,09	0,03

Примітка. * - достовірність різниць з попередньою групою - $p < 0,05$.

Визначені діапазони індексів співвідношення ЕхоКГ-показників серцевих структур, що наведені в таблиці 2, мають діагностичне значення для виявлення дилатації порожнин серця, а

також визначення внутрішнього дисморфізму серця. Такі індекси при змінах в бік збільшення або зменшення відносно їх нормальних діапазонів відбивають наявність патологічних від-

хилень - дилатації або гіпертрофії окремих серцевих структур [2]. Проведені нами дослідження показали, що індекси Dd/Drv, Dd/Da,

Dd/Dla, Ts/Tm, Trv/Tm у здорових дітей не мали суттєвих відмінностей у групах, тобто не залежали від віку дитини.

Таблиця 2

Ехокардіографічні індекси у здорових дітей (M±m, SD)

Вікова група	ЕхоКГ-індекси					
		Dd/Drv	Dd/Da	Dd/Dla	Ts/Tm	Trv/Tm
1-а група						
7-12 місяців	M	4,19	2,16	1,92	1,02	0,49
n=26	±m	0,17	0,07	0,07	0,02	0,01
	±SD	0,48	0,23	0,21	0,06	0,03
2-а група						
1-3 роки	M	4,48	2,12	1,99	1,02	0,52
n=32	±m	0,15	0,06	0,05	0,03	0,03
	±SD	0,42	0,21	0,14	0,09	0,07
3-я група						
4-6 років	M	4,41	2,10	2,03	1,03	0,54
n=48	±m	0,21	0,05	0,10	0,06	0,04
	±SD	0,62	0,12	0,25	0,15	0,11
4-а група						
7-10 років	M	4,43	2,04	2,01	1,08	0,55
n=42	±m	0,16	0,05	0,04	0,04	0,02
	±SD	0,52	0,19	0,14	0,17	0,07
5-а група						
11-13 років	M	4,45	2,01	1,98	1,02	0,55
n=38	±m	0,15	0,05	0,09	0,04	0,02
	±SD	0,53	0,16	0,24	0,11	0,06
6-а група						
14-16 років	M	4,47	1,96	1,86	1,03	0,56
n=44	±m	0,17	0,04	0,08	0,02	0,02
	±SD	0,64	0,12	0,22	0,12	0,07

Залежність розмірів ЕхоКГ-показників порожнини серця від віку потребує їх нормалізації за площею тіла [6]. Нормовані за площею тіла ЕхоКГ-показники та їх нормальні діапазони в різних вікових групах, що наведені в таблиці 3, надають можливість здійснювати індивідуальну оцінку отриманих величин і відрізняти патологічні відхилення від фізіологічних у конкретної дитини: феномен «крапельного серця» у

астенічних і високозрослих дітей, «юнацька гіпертрофія серця» у підлітків з акцелерацією фізичного розвитку [2]. При цьому ми використовували ЕхоКГ-показники лівого шлуночка (Dd/T, Tm/T, Ts/T з використанням показника маси міокарда лівого шлуночка - Mmlv/T), правого шлуночка (Drv/T, Trv/T), лівого передсердя (Ddla/T).

Ехокардіографічні показники у здорових дітей, що нормовані за площею тіла ($M \pm m, SD$)

Вікова група	ЕхоКГ-показники										
		Dd/T, см/м ²	Drv/T, см/м ²	Ddla/T, см/м ²	Da/T, см/м ²	Am/T, см/м ²	As/T, см/м ²	Tm/T, см/м ²	Ts/T, см/м ²	Trv/T, см/м ²	Mmlv/T, г/м ²
1-а група											
7-12 місяців	M	6,06*	1,46*	2,82*	3,11*	1,46	0,85	0,97*	0,99*	0,49*	28,1
n=26	$\pm m$	0,16	0,06	0,08	0,11	0,05	0,04	0,04	0,04	0,01	1,84
	$\pm SD$	0,49	0,18	0,25	0,28	0,18	0,11	0,11	0,12	0,02	5,18
2-а група											
1-3 роки	M	5,66*	1,26*	2,66*	2,84*	1,41	0,77	0,80*	0,82*	0,44*	31,9
n=32	$\pm m$	0,14	0,03	0,07	0,07	0,05	0,05	0,02	0,03	0,02	1,74
	$\pm SD$	0,37	0,10	0,23	0,21	0,15	0,14	0,06	0,07	0,05	4,62
3-я група											
4-6 років	M	5,30*	1,13*	2,45*	2,55*	1,32	0,71	0,69*	0,71*	0,38*	34,1
n=48	$\pm m$	0,13	0,09	0,09	0,03	0,09	0,08	0,02	0,03	0,01	1,40
	$\pm SD$	0,32	0,22	0,28	0,08	0,23	0,23	0,05	0,08	0,03	3,91
4-а група											
7-10 років	M	4,30*	1,02	2,15*	2,13*	1,25	0,59	0,60*	0,64*	0,33*	35,2
n=42	$\pm m$	0,09	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,03	0,03	0,01	1,35
	$\pm SD$	0,31	0,16	0,21	0,22	0,17	0,15	0,07	0,09	0,03	4,10
5-а група											
11-13 років	M	3,72*	0,83*	1,95*	1,83*	1,06*	0,53	0,53*	0,54*	0,28*	36,4
n=38	$\pm m$	0,08	0,05	0,07	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,01	1,21
	$\pm SD$	0,28	0,15	0,24	0,20	0,17	0,10	0,06	0,08	0,03	4,27
6-а група											
14-16 років	M	3,30*	0,77	1,79*	1,71*	0,94*	0,51	0,45*	0,46*	0,25*	38,9
n=44	$\pm m$	0,07	0,04	0,06	0,04	0,03	0,04	0,02	0,02	0,01	2,30
	$\pm SD$	0,24	0,12	0,18	0,18	0,11	0,12	0,07	0,07	0,03	6,72

Примітка. * - достовірність різниць з попередньою групою - $p < 0,05$.

Для можливості здійснення діагностики порушень насосної, скорочувальної функції міокарда та серцевої недостатності нами були визначені нормальні вікові діапазони індексів функціональної здатності міокарда, що наведені в таблиці 4. Індеси насосної функції міокарда (EF, ΔD), показники контрактильності міокарда лівого шлуночка (nV_{mean} , V_{cf}) в досліджених групах здорових дітей не мали суттєвих вікових відмінностей ($p > 0,1$), що відповідає літературним даним [1, 4].

Порівняльна оцінка середніх величин Доп-

плерЕхоКГ-показників трансклапанного кровотоку у здорових дітей дозволила визначити деякі вікові особливості (табл. 5). Нормальний діапазон максимальної швидкості трансмітрального потоку (V_{maxMt}) був у межах від 1,36 до 0,88 м/сек. Найбільші значення цього показника були відзначені у дітей першого року життя (1,36 м/сек) та поступово зменшувалися за віком, досягаючи у дітей шкільного віку діапазону в межах 1,12-0,88 м/сек. Така ж, але менш суттєва вікова тенденція до зниження спостерігалась з боку максимальної швидкості трансортального

поток (VmaxAo), що коливалася в межах 1,41-0,84 м/сек. Отримані нами дані співвідносяться з проведеними раніше дослідженнями швидкостей трансмітрального потоку у здорових дітей. Так,

К.Narada et al. (1996) відзначили зростання швидкості трансмітрального потоку на першому році життя з подальшим її поступовим зниженням протягом перших дев'яти років життя [6].

Таблиця 4

Ехокардіографічні показники функціональної здатності міокарда у здорових дітей (M±m, SD)

Вікова група	ЕхоКГ-показники				
		EF ум.од.	ΔD, %	Vcf, окр*сек ⁻¹	nVmean, мм/сек
1-а група					
7-12 місяців	M	0,71	39,0	1,83	0,97
n=26	±m	0,01	0,65	0,08	0,05
	±SD	0,03	2,08	0,23	0,15
2-а група					
1-3 роки	M	0,72	40,2	1,69	1,01
n=32	±m	0,02	0,66	0,08	0,04
	±SD	0,05	1,48	0,25	0,11
3-я група					
4-6 років	M	0,73	41,1	1,58	1,03
n=48	±m	0,04	1,60	0,09	0,07
	±SD	0,09	4,52	0,28	0,19
4-а група					
7-10 років	M	0,69	39,2	1,45	1,05
n=42	±m	0,02	0,92	0,06	0,04
	±SD	0,05	3,24	0,18	0,12
5-а група					
11-13 років	M	0,70	40,4	1,39	1,02
n=38	±m	0,02	1,15	0,05	0,04
	±SD	0,04	3,36	0,14	0,13
6-а група					
14-16 років	M	0,71	40,9	1,40	1,04
n=44	±m	0,01	1,03	0,06	0,05
	±SD	0,04	2,86	0,19	0,12

Діапазон максимальної швидкості потоку через клапан легеневої артерії (VmaxAp) у здорових дітей був у межах від 1,14 до 0,84 м/сек і практично не змінювався залежно від віку. При цьому діапазон максимальної швидкості потоку через трикуспідальний клапан (VmaxTk) у здорових дітей був значно нижчим, як порівняно з трансмітральним потоком, так і потоком через

клапан легеневої артерії, і коливався в межах від 0,73 до 0,52 м/сек, практично не змінюючись залежно від віку.

Порівняння середніх швидкостей потоків у лівих відділах серця показало, що максимальна швидкість трансортального потоку була в середньому на 24% вище за швидкість трансмітрального потоку у дітей першого року життя і

дорівнювала останній у дітей старше за 1 рік життя. Порівняння середніх швидкостей потоків через клапани аорти і легеневої артерії показало, що максимальна швидкість трансаортального

потoku була в середньому на 23% вище за швидкість потоку через клапан легеневої артерії, незалежно від віку дітей.

Таблиця 5

Максимальна швидкість трансклапанного кровотоку у здорових дітей за даними доплерехокардіографії (M±SD)

Вікова група	Швидкість трансклапанного кровотоку						
		VmaxMt, м/с	VmaxAo, м/с	VmaxAp, м/с	VmaxTk, м/с	VmaxAo/VmaxMt	VmaxAo/VmaxAp
До 1 року n=36	M	1,15	1,23	1,01	0,66	1,24	1,24
	±SD	0,21	0,18	0,13	0,07	0,14	0,19
1-3 роки n=30	M	1,10	1,20	1,02	0,65	1,10	1,19
	±SD	0,17	0,17	0,13	0,08	0,10	0,23
4-6 років n=32	M	1,06	1,15	0,94	0,62	1,10	1,23
	±SD	0,16	0,16	0,10	0,06	0,13	0,20
7-15 років n=36	M	1,00	1,13	0,92	0,59	1,15	1,24
	±SD	0,12	0,12	0,08	0,07	0,15	0,16

Проведені дослідження показали наявність помірної позитивної кореляційної взаємозалежності у здорових дітей 1-16 років між ДопплерЕхоКГ показниками максимального мітрального (VmaxMt) і аортального (VmaxAo) трансклапанного кровотоку ($r=0,68$), яка була вірогідно вищою у дітей дошкільного віку (0,62-0,82) порівняно з дітьми шкільного віку ($p<0,01$).

Між показниками максимального трикуспідального (VmaxTk) і легеневого (VmaxAp) трансклапанного кровотоку позитивна кореляційна взаємозалежність у здорових дітей 1-16 років була порівняно з потоками на клапанах лівих відділів серця менш значною і дорівнювала $r=0,33$, але також мала тенденцію до зниження відповідно до збільшення віку дітей (від $r=0,43$ у

дітей 1-го року життя до $r=0,16$ у дітей шкільного віку). Отримані дані показали, що у здорових дітей в лівих відділах серця взаємодії в роботі клапанів були більш вираженими порівняно з правими відділами.

ПІДСУМОК

За результатами проведених досліджень були визначені вікові діапазони ехокардіографічних показників серця у здорових дітей 1-16 років, надана характеристика вікових особливостей трансклапанних доплеровських потоків, що може бути використано як нормативи під час оцінки серцевої діяльності у дітей як в умовах кардіальної, так і соматичної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічна доплерівська ультразвукографія/ за ред. Пола Л. Аллана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Позняка, В. Нормана МакДікена [пер. з англ.]. – Львів: Медицина світу, 2007.- 374с.
2. Кондратьєв В.О. Вікові особливості серцевої діяльності у здорових дітей за даними ехокардіографії / В.О. Кондратьєв, Л.В. Ващенко, Г.В. Кулікова // Медичні перспективи.-2004.-Т.IX, №3.-С.88-93.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.– К.: МОРИОН, 2001.- 401с.
4. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография.-

изд. 2-е / Н. Шиллер, М.А. Осипов.- М.: Практика, 2005.- 344 с.

5. Age and body surface area related normal upper and lower limits of M mode echocardiographic measurements and left ventricular volume and mass from infancy to early adulthood / F.U. Huwez, A.B. Houston, J. Watson, S. McLaughlin [et al.] // Br. Heart J. – 1994. – Vol.72. – P.276-280.
6. Role of left ventricular mass/volume ratio on transmitral flow velocity patterns from infancy to childhood / K. Harada, T. Suzuki, K. Shimada, G. Takada // Inter. J. Cardiology.-1996.-Vol.63.- P.9-14.

УДК 616-084:355.413(477)

Г.І. Тітов

ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ЯК ОСНОВА СИСТЕМНИХ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У СТРУКТУРІ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СЛУЖБИ БЕЗПЕКИ УКРАЇНИ

*Військово-медичне управління Служби безпеки України
(нач. – д. мед. н., доц. І.А. Лурін)
м. Київ*

Ключові слова: медична служба
СБ України, організація, взаємодія
Key words: medical duty of Security
service of Ukraine, organization,
cooperation

Резюме. Результаты исследования позволяют констатировать, что проведению диспансеризации личного состава в системе медицинского обеспечения СБ Украины уделяется соответствующее внимание. В работе отмечено, что разработка и внедрение функционально-организационной модели взаимодействия Военно-медицинской службы органов СБ Украины с учреждениями территориальной системы здравоохранения, медицинскими службами разного ведомственного подчинения в условиях единого медицинского пространства Украины позволило в целом повысить эффективность проведения диспансеризации личного состава СБ Украины.

Summary. Investigation results allow to state that proper attention is paid to carrying out of prophylactic medical examination of the staff in the system of medical maintenance of Security Service of Ukraine. In the work there is noted that the development and implementation of model of interaction of Military-medical service of Ukraine Security Service with the institutions of territorial system of public health, medical services of different departmental submission in the conditions of uniform medical space of Ukraine has allowed to raise in general the efficacy of carrying out of prophylactic medical examination of the Ukraine Security Service' staff.

Відповідно до Конституції України військово-службовці (ВС), як й інші громадяни України, мають право на охорону здоров'я, медичну допомогу та ін., що реалізується шляхом проведення соціально спрямованої політики держави [1].

Наказом МОЗ України від 28.08.2010 р. № 728 «Про диспансеризацію населення» регламентовано проведення диспансеризації населення України, але вона не є обов'язковою, оскільки громадяни України повинні бути особисто зацікавленими у збереженні власного здоров'я та усвідомлювати необхідність її проходження [5].

Необхідно відзначити, що медичне забезпечення особового складу Служби безпеки України (СБ України) здійснюється Військово-медичним управлінням (ВМУ), а на рівні адміністративних територій України – військово-медичними службами (ВМС) ВМУ СБ України. У системі медичного забезпечення особового складу СБ України основою проведення системних лікувально-профілактичних заходів є обов'язкова диспансеризація з урахуванням того, що стан здоров'я ВС є вагомим чинником боєздатності військових формувань, який має істотне економічне та соціальне значення. Наукові концепції здоров'я здорових осіб і професійного здоров'я

складають теоретичну основу військової профілактичної медицини, метою якої є збереження відповідного рівня здоров'я ВС, необхідного для виконання обов'язків військової служби [1, 2, 4, 8, 10, 11].

У науковій літературі відсутні інформаційні джерела щодо розробки моделей по підвищенню ефективності диспансеризації особового складу СБ України. У сучасних умовах, з урахуванням нових загроз та викликів, особливої актуальності набувають питання щодо підвищення ефективності проведення диспансеризації особового складу СБ України на основі сучасних тенденцій розвитку медичної науки в межах єдиного медичного простору.

Враховуючи вищезазначене, актуальною є цілеспрямована робота щодо розробки сучасних моделей підвищення ефективності диспансеризації особового складу СБ України, що дозволить забезпечити не тільки якісне виконання поставлених перед спеціальною службою завдань, але й збереже кількісний і професійно якісний склад військовослужбовців СБ України.

Мета роботи – обґрунтувати організаційно-лікувальну модель щодо підвищення ефективності диспансеризації особового складу СБ

України з урахуванням сучасних тенденцій розвитку медичної науки в межах єдиного медичного простору.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили із використанням соціально-гігієнічних методів: бібліосемантичного, логічного, системного аналізу, безпосереднього спостереження [9].

Матеріалами дослідження були визначені нормативно-правові акти СБ України та аналіз результатів проведення диспансеризації особового складу СБ України за період 2008-2010 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наказом СБ України від 12.11.2007 р. № 803 «Про затвердження Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України» [7] визначено, що диспансеризація – це комплекс науково-обґрунтованих лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних і соціальних заходів, спрямованих на збереження, відновлення та зміцнення здоров'я осіб, які перебувають на медичному обліку в лікувально-профілактичних закладах СБ України, попередження розвитку захворювань та зниження захворюваності.

Диспансеризація включає в себе:

- щорічний профілактичний поглиблений медичний огляд прикріплених контингентів лікарями-фахівцями;
- розподіл ВС на групи за станом здоров'я;
- розподіл ВС на групи за віком для складання нормативів з фізичної підготовки;
- активне виявлення осіб з факторами ризику захворювань, стратифікація ризику та виявлення хворих на ранніх стадіях захворювання;
- динамічний нагляд за станом здоров'я осіб з числа прикріплених контингентів, які його потребують;
- проведення комплексу планових лікувально-оздоровчих заходів, амбулаторного або стаціонарного лікування та реабілітації хворих після перенесених захворювань, оперативних втручань, здійснення профілактичних заходів для швидкого відновлення здоров'я і працездатності, запобігання розвитку захворювань та їх ускладнень;
- аналіз факторів, що негативно впливають на здоров'я прикріплених контингентів, з подальшим розробленням та здійсненням заходів, спрямованих на їх оздоровлення;
- дотримання послідовності на всіх етапах динамічного нагляду й лікування хворого (поліклініка – госпіталь – лікарня відновлювального лікування – санаторій);
- проведення цілеспрямованої пропаганди

щодо формування здорового способу життя, санітарно-гігієнічних та медичних знань; розробку та здійснення заходів щодо підвищення якості й ефективності диспансеризації на підставі систематичного аналізу стану здоров'я прикріплених контингентів та їх медичного забезпечення.

Обов'язковими умовами для проведення диспансеризації є:

- тісний взаємний зв'язок та послідовність у роботі лікарів усіх закладів охорони здоров'я СБ України;
- систематичне підвищення кваліфікації медичних працівників як з клінічних дисциплін, так і з основ гігієни праці, професійних захворювань, експертизи тимчасової непрацездатності;
- вивчення та впровадження передового досвіду лікувально-профілактичних закладів інших міністерств і відомств з питань організації та здійснення диспансеризації різних груп населення, внесення науково обґрунтованих пропозицій щодо подальшого удосконалення диспансеризації в системі СБ України;
- залучення до участі в диспансеризації працівників санітарно-епідеміологічного та санаторно-курортного підрозділів ВМУ СБ України, керівників органів, підрозділів та закладів СБ України для спільного вирішення питань покращення умов служби, праці, побуту та санаторно-курортного забезпечення прикріплених контингентів;
- гігієнічне навчання та виховання прикріплених контингентів з метою формування відповідального ставлення до власного здоров'я та пропаганда здорового способу життя;
- оформлення і ведення медичної документації;
- аналіз результатів диспансеризації та її ефективності, обговорення їх на службових нарадах і засіданнях колегії ВМУ СБ України, у ВМС органів, підрозділів та закладів СБ України.

Наказ № 803 регламентував проведення поглиблених щорічних оглядів особового складу за єдиним стандартом для здорових та осіб, які мали відхилення у стані здоров'я, що призводило до значних втрат часу і наявних ресурсів, не впливаючи на кінцевий результат, особливо у вікових групах до 40 років, тому це потребувало внесення відповідних змін.

Так, для його удосконалення, за нашою участю, були підготовлені пропозиції щодо проведення поглибленого медичного огляду особового складу з урахуванням статі осіб, належності їх до груп ризику захворювань та розподілу за віком:

до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 45 років та понад 45 років:

1. Поглиблений медичний огляд осіб віком до 30 років передбачає проведення:

- антропометрії (вимірювання зросту, ваги тіла, окружності грудної клітки та живота, динамометрія);

- лабораторних досліджень крові та сечі (загальні аналізи);

- флюорографії органів грудної клітки – один раз на рік;

- електрокардіографії (ЕКГ) – один раз на два роки;

- огляд лікарями-фахівцями: терапевтом, стоматологом (з плановою санацією ротової порожнини) – один раз на рік; хірургом, офтальмологом, невропатологом, отоларингологом – один раз на два роки;

- гінекологічний огляд жінок з бактеріологічним та цитологічним дослідженням цервікального вмісту, оглядом молочних залоз – один раз на рік.

2. Поглиблений медичний огляд осіб віком з 31 до 40 років передбачає проведення:

- антропометрії (вимірювання зросту, ваги тіла, окружності грудної клітки та живота, динамометрія);

- лабораторних досліджень крові та сечі (загальні аналізи), на цукор крові (після 35 років);

- флюорографії органів грудної клітки – один раз на рік;

- електрокардіографії (ЕКГ) – один раз на рік;

- огляд лікарями-фахівцями: терапевтом, стоматологом (з плановою санацією ротової порожнини), хірургом, офтальмологом, невропатологом, отоларингологом – один раз на рік;

- гінекологічний огляд жінок з бактеріологічним та цитологічним дослідженням цервікального вмісту, оглядом молочних залоз – один раз на рік;

- пальцевого дослідження прямої кишки (після 35 років) – один раз на рік;

- вимірювання очного тиску – один раз на два роки;

3. Поглиблений медичний огляд осіб віком з 41 до 45 років передбачає проведення:

- антропометрії (вимірювання зросту, ваги тіла, окружності грудної клітки та живота, динамометрія);

- лабораторних досліджень крові та сечі (загальні аналізи), на цукор крові, рівень холестерину, тригліцеридів і беталіпопротеїдів і бета-ліпопротеїдів крові;

- флюорографію органів грудної клітки – один раз на рік;

- електрокардіографії (ЕКГ) – один раз на рік;

- огляд лікарями-фахівцями: терапевтом, стоматологом (з плановою санацією ротової порожнини), хірургом, офтальмологом, невропатологом, отоларингологом – один раз на рік;

- гінекологічний огляд жінок з бактеріологічним та цитологічним дослідженням цервікального вмісту, оглядом молочних залоз – один раз на рік;

- пальцевого дослідження прямої кишки – один раз на рік;

- вимірювання очного тиску – один раз на два роки;

- мамографії – один раз на два роки, а в групах підвищеного ризику – один раз на рік;

4. Поглиблений медичний огляд осіб віком понад 45 років передбачає проведення:

- антропометрії (вимірювання зросту, ваги тіла, окружності грудної клітки та живота, динамометрія);

- лабораторних досліджень крові та сечі (загальні аналізи), на цукор крові, рівень холестерину, тригліцеридів і беталіпопротеїдів і бета-ліпопротеїдів крові;

- флюорографії органів грудної клітки – один раз на рік;

- електрокардіографії (ЕКГ) – один раз на рік;

- огляд лікарями-фахівцями: терапевтом, стоматологом (з плановою санацією ротової порожнини), хірургом, офтальмологом, невропатологом, отоларингологом – один раз на рік;

- гінекологічний огляд жінок з бактеріологічним та цитологічним дослідженням цервікального вмісту, оглядом молочних залоз – один раз на рік;

- пальцевого дослідження прямої кишки – один раз на рік;

- вимірювання очного тиску – один раз на два роки;

- мамографії – один раз на два роки, а в групах підвищеного ризику – один раз на рік;

- огляд уролога – один раз на рік (для чоловіків після 50 років).

Ці пропозиції увійшли до змісту наказу СБ України від 28.09.2009 р. № 636 «Про затвердження Змін до Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України» [6] і дозволили суттєво оптимізувати проведення диспансеризації.

У теперішній час зазначений обсяг медичних обстежень є обов'язковим, а за наявності медичних показань він повинен розширюватися відповідно до затверджених стандартів. Тому, для більш ефективного проведення диспансеризації, виникає необхідність збільшення

провідної ролі сучасного компонента діагностичних заходів через використання новітніх інструментальних діагностично-навантажувальних методик та консультування фахівцями, посади яких не передбачені штатним розкладом закладів охорони здоров'я СБ України. З метою вирішення цих питань, на нашу думку, необхідно проведення організаційного забезпечення взаємодії ВМС СБ України різних адміністративних територій з закладами охорони здоров'я територіальної системи охорони здоров'я, іншими військовими та відомчими формуваннями медичної служби в межах єдиного медичного простору.

Нами для ефективної організації взаємодії між відповідними закладами охорони здоров'я було розроблено та впроваджено «Функціонально-організаційну модель взаємодії ВМС із закладами територіальної системи охорони здоров'я, іншими військовими та відомчими формуваннями медичної служби» (рис.), яка дозволяє визначати адекватні шляхи направлення потоків хворих за необхідними напрямками на додаткове обстеження та лікування, з доведенням цієї інформації до кожного лікаря-спеціаліста ланки I

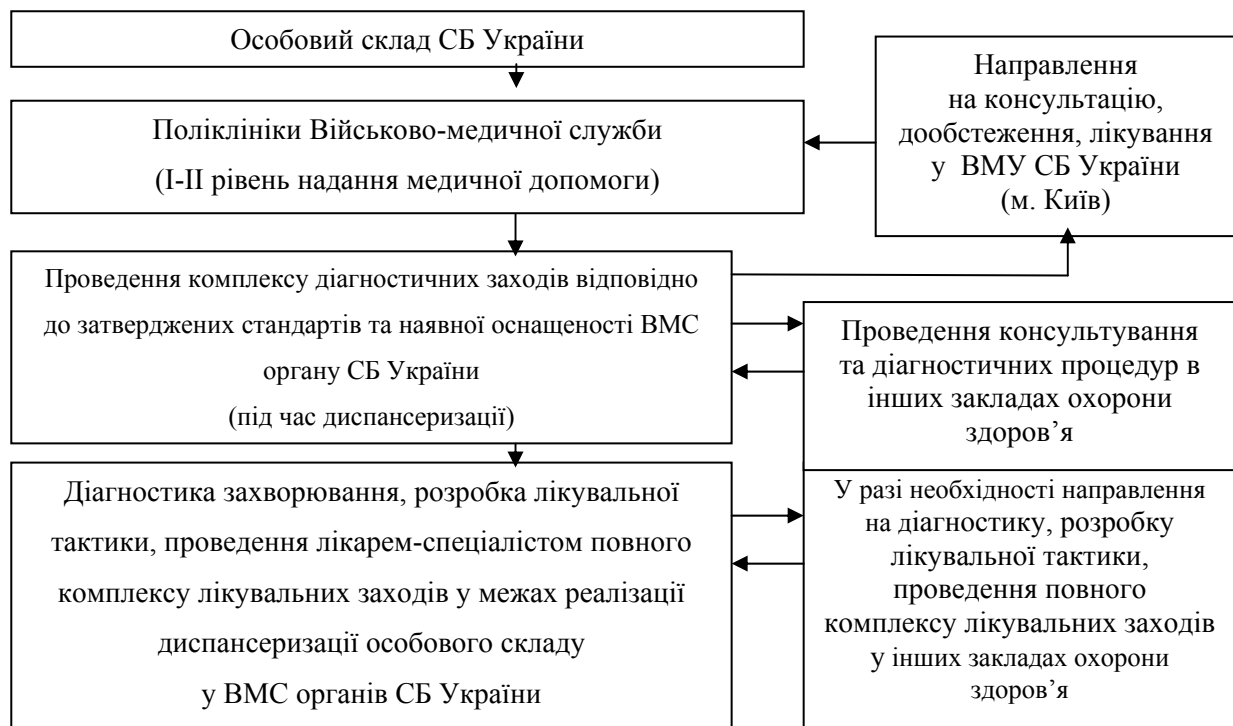
та II рівнів надання медичної допомоги щодо організації спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги (високотехнологічних досліджень), у разі необхідності, у межах єдиного медичного простору.

Розробка та впровадження цієї моделі дозволяє більш ефективно надавати комплексну медичну допомогу особовому складу СБ України:

- через упорядкування направлення потоків хворих до відповідних відділень лікарями-спеціалістами ВМС регіональних органів СБ України на додаткове обстеження та лікування (за потребою);

- з урахуванням розширення спектру сучасного компонента діагностичних заходів через використання новітніх інструментальних діагностично-навантажувальних методик та консультування фахівцями (посади яких не передбачені штатним розкладом закладів охорони здоров'я СБ України);

- суттєво спрощує порядок контролю за наданням цієї допомоги відповідно до діючих стандартів, строків обстеження та лікування (в межах системи контролю якості надання медико-профілактичної допомоги).



Функціонально-організаційна модель взаємодії ВМС із закладами територіальної системи охорони здоров'я, іншими військовими та відомчими формуваннями медичної служби

У результаті детального аналізу показників охоплення плановими поглибленими медичними

оглядами особового складу в закладах охорони здоров'я СБ України можна констатувати, що

диспансеризацією за період 2008-2010 рр. було охоплено практично весь особовий склад СБ України.

Проведеним дослідженням виявлено, що переважна більшість ВС СБ України є здоровими або практично здоровими – це характеризує їх стан здоров'я як стабільно високий у всіх вікових групах та такий, що дозволяє виконувати обов'язки військової служби у повному обсязі.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження свідчать, що питанням проведення диспансеризації в системі медичного забезпечення особового складу СБ України приділяється необхідна увага.

2. Розроблені пропозиції щодо проведення поглибленого медичного огляду особового складу з урахуванням статі осіб, належності їх до груп ризику захворювань та такого розподілу за віком: до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 45

років та понад 45 років дозволили істотно оптимізувати проведення диспансеризації в системі СБ України й були впроваджені у роботу всіх закладів охорони здоров'я СБ України наказом СБ України від 28.09.2009 р. № 636 «Про затвердження Змін до Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України».

3. Розробка та впровадження змін функціонально-організаційної моделі взаємодії ВМС із закладами територіальної системи охорони здоров'я, іншими військовими та відомчими формуваннями медичної служби дозволило більш ефективно надавати комплексну медичну допомогу особовому складу СБ України та розширити спектр сучасного компонента діагностичних та лікувальних заходів під час проведення диспансеризації в межах єдиного медичного простору України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авиационная медицина катастроф. – М., 1994. – 367 с.

2. Варус В.І. Стратегія превентивної медицини в охороні професійного здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України у XXI сторіччі / В.І. Варус / Наука і оборона. - 2001. - №2. – С. 20-23.

3. Конституція України [Електронний ресурс]: 254к/96-ВР – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua. – назва з екрана.

4. Концепція професійного здоров'я військовослужбовців у Програмі будівництва та розвитку Збройних сил України / В.Я. Білий, О.О. Шохін, М.М. Вовкодав, В.І. Варус // Наука і оборона. – 2000. - №3. – С. 22-26.

5. Про диспансеризацію населення [Електронний ресурс]: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.08.2010 р. № 728. – Електрон. дан. (1 файл). – 2010. – Режим доступу: www.kmu.gov.ua. – назва з екрана.

6. Про затвердження змін до інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України [Електронний ресурс]: наказ СБ України від

від 28.09.2009 р. № 636. – Електрон. дан. (1 файл). – 2009. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.

7. Про затвердження інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України [Електронний ресурс]: наказ СБ України від 12.11.2007 р. № 803. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.

8. Про Службу безпеки України [Електронний ресурс]: Закон України 1992 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2009. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.

9. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

10. Ступаков Г.П. Авиационная антропоэкология / Г.П. Ступаков, И.Б. Ушаков. – М., 1999. – 480 с.

11. Тітов Г.І. Шляхи оптимізації надання медичної допомоги співробітникам СБ України на регіональному рівні / Г.І. Тітов // Укр. мед. вісті. – 2007. – Т. 7, № 1-2 (66-67). – С. 61-62.



УДК 616.311.2-092.9:622.411.5:577.1

**К.М. Косенко,
О.А. Глазунов**

ВПЛИВ ВІБРАЦІЇ ТА ГІРНИЧОРУДНОГО ПИЛУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТКАНИН ЯСЕН ЩУРІВ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

*Державна установа «Інститут стоматології АМН України»
Дніпропетровська державна медична академія
факультет післядипломної освіти
кафедра стоматології
(зав. – доц., к. мед. н. О.А. Глазунов)*

Ключові слова: гірничорудне виробництво, біохімічні показники, лікувально-профілактичний комплекс, стан ясен щурів

Key words: iron-ore industry, biochemical findings, treatment-prophylaxis complex, rats' gingival state

Резюме: В експериментах на крысах показано негативное влияние железорудной пыли и вибрации на состояние антиоксидантно – прооксидантной системы. После выведения из эксперимента животных изучали активность каталазы, уровень малонового диальдегида и активность эластазы в тканях десны животных. В результате применения лечебно-профилактического комплекса и обработки полости рта животных эликсиром «Мизодент» обеспечено протекторное действие, предотвращающее метаболические изменения в тканях десны крыс.

Summary. In experiments on rats a negative impact of iron-ore dust and vibration on the state of antioxidant-feroxidant system was shown. After removing of animals from experiment, activity of catalase, level of malon dialdehyde in the gingival tissue was studied. As a result of application of treatment-prophylactic complex and processing of the oral cavity with elixer "Misodent", a protective action which prevents metabolic changes in the rats' gingival tissues was provided.

Хімічні сполуки й фізичні фактори, при-
таманні гірничорудному виробництву, висту-
пають як патогенні агенти, що викликають різке
зростання ендогенних перекисів ліпідів та пору-
шують структурну й функціональну орієнтацію
мембран. Сполуки, які утворюються в ході біо-
хімічного процесу, а саме деальдегіди та зокрема
малоновий (МДА), є мутагенами та мають вира-
жену цитотоксичність [2,5]. Тому за рівнем МДА
в біологічних об'єктах роблять висновок про сту-
пінь перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) і,
як наслідок цього, спостерігають за тяжкістю
патологічного процесу.

ПОЛ перебуває під контролем фізіологічної
антиоксидантної системи, важливе місце в якій
займає каталаза, що відновлює перекис водню до
води. У підтримці гомеостазу в ротовій порож-
нині вага каталази істотна, оскільки від її
активності залежить ступінь нейтралізації пере-
кисів, що утворюються під впливом хімічних
сполук.

Високоактивними деструктивними агентами в
порожнині рота є протеїнази, які продукуються
поліморфноядерними лейкоцитами, патогенними
мікроорганізмами, слинними залозами. Вони уш-
коджують тканини ротової порожнини шляхом
руйнування колагенових фібрил і білково-гліко-
замінгліканових комплексів [2,3,4]. Найбільш

потужним деструктивним протеолітичним фер-
ментом є еластаза, основним джерелом якої в
ротовій порожнині є сегментоядерні нейтрофіли.
Крім цього, еластаза бере участь в активації
проколагенази, перетворюючи її в активну фор-
му фермента-колагеназу і збільшуючи деструк-
цію сполучної тканини [6].

Мета дослідження – при моделюванні вібрації
та дії залізорудного пилу в умовах гірничо-
рудного виробництва вивчати стан тканин ясен
щурів, визначити тяжкість патологічного про-
цесу та дослідити ефективність лікувально-
профілактичного комплексу методом досліджен-
ня рівня МДА, активності каталази та еластази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експеримент проведений на 70 самцях щурів
лінії Вистар стадного розведення у віці на по-
чаток експерименту 5 місяців, середньою масою
197 + 23 гр. Вплив шкідливих факторів гірни-
чорудного виробництва здійснювали в спеці-
ально розроблених камерах, що дозволяють мо-
делювати запиленість, схожу за рівнем і хі-
мічним складом на рудничний пил, вібрацію, що
відповідає параметрам впливу при роботі із
шахтним устаткуванням, а також їх спільний
вплив на організм тварин.

Середньодобова дія несприятливих факторів
гірничорудного виробництва становила 4-5 го-

дин. Всі тварини були розділені на 7 груп, по 10 у кожній.

Тривалість експерименту становила 6 місяців.

Після закінчення експерименту тварин виводили з нього під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця.

У виділеній тканині ясен (20 мг/мол 0,05M трис- HCL буфер рН 7,50) вивчали активність еластази за методом Visser L, Blouf E R, 1972р., зміст малонового диальдегіда за методом Стальної І.Д., Гаришвили Т.Г., 1977, активність каталази за методом Карольок Н.А., Іванов Л.І. та ін., 1988.

Математичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програм VBA\ Visual Basic for Applications у середовищі Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Регулярний вплив гірничорудного пилу на організм щурів привів до збільшення активності еластази в яснах в 1,38 разу ($p < 0,02$). Вібрація також сприяла підвищенню цього показника, що характеризує ступінь запалення й деструкцію білкових молекул тканин ясен ($p < 0,02$). Під впливом сполучення пилу й вібрації активність еластази в тканині ясен збільшилися в 1,59 разу ($p < 0,002$). Отримані результати, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що гірничорудний пил, вібрація і їхнє сполучення при тривалому впливі провокують запальні процеси в яснах експериментальних тварин.

Таблиця 1

Показники запалення в тканинах ясен щурів при змодельованих несприятливих факторах гірничорудного виробництва ($M \pm m$)

Групи щурів, n=10	Активність еластази, мк-кат/г	Активність каталази, мкат/кг	Зміст МДА, мкмоль/г
Інтактна	0,037 $\pm$ 0,003	7,07 $\pm$ 0,52	13,39 $\pm$ 0,92
Пил	0,051 $\pm$ 0,005 $p < 0,02$	5,39 $\pm$ 0,46 $p < 0,02$	16,42 $\pm$ 1,57 $p > 0,1$
Вібрація	0,049 $\pm$ 0,004 $p < 0,02$	5,09 $\pm$ 0,63 $p < 0,02$	17,05 $\pm$ 1,28 $p < 0,05$
Вібрація + пил	0,059 $\pm$ 0,006 $p < 0,002$	4,91 $\pm$ 0,49 $p < 0,01$	18,79 $\pm$ 0,91 $p < 0,001$

Примітки: р - вірогідність відмінностей до показників в інтактній групі; р - вірогідність відмінностей до показників у групі з моделюванням несприятливого фактора без профілактики

Введення лікувально-профілактичних препаратів і зрошення порожнини рота еліксиром «Лізодент» певною мірою попереджало підвищення активності еластази в яснах щурів, яких піддавали пиловому або вібраційному впливу. Так, у групах 2б і 3б, що одержували профілактику, активність еластази займала проміжні значення між показниками в інтактних тварин і в

щурів, яким моделювали умови запилення або вібрації. Призначення профілактичного комплексу щурам при спільній дії пилу і вібрації істотно не вплинуло на активність еластази в яснах, рівень якої вірогідно перевищував нормальні значення і відповідав показнику в групі 4а ($p < 0,05$, $p_1 > 0,1$), про що свідчать дані таблиці 2.

Таблиця 2

Показники запалення в тканинах ясен щурів після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($M \pm m$)

Групи щурів, n=10	Активність еластази, мк-кат/г	Активність каталази, мкат/кг	Зміст МДА, мкмоль/г
Інтактна	0,037 $\pm$ 0,003	7,07 $\pm$ 0,52	13,39 $\pm$ 0,92
Пил + профілактика	0,042 $\pm$ 0,002 $p > 0,2$ $p_1 > 0,1$	6,63 $\pm$ 0,20 $p > 0,4$ $p_1 < 0,02$	13,0 $\pm$ 1,20 $p > 0,8$ $p_1 > 0,1$
Вібрація + профілактика	0,045 $\pm$ 0,003 $p > 0,1$ $p_1 > 0,4$	6,23 $\pm$ 0,41 $p > 0,2$ $p_1 > 0,1$	14,29 $\pm$ 1,37 $p > 0,6$ $p_1 > 0,2$
Вібрація + пил + профілактика	0,047 $\pm$ 0,005 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$	5,90 $\pm$ 0,86 $p > 0,25$ $p_1 > 0,3$	13,42 $\pm$ 1,06 $p > 0,9$ $p_1 < 0,002$

Примітки: р - вірогідність відмінностей до показників в інтактній групі; р - вірогідність відмінностей до показників у групі з моделюванням несприятливого фактора без профілактики

Вплив гірничорудного пилу не змінив інтенсивність ПОЛ у яснах щурів, оскільки вміст МДА був на рівні інтактних тварин ($p > 0,1$). Не змінився досліджуваний показник і після профілактики, проведеної в щурів групи 26, що піддавалися регулярному гірничорудному запиленню.

При цьому вібраційні впливи, ще більшою мірою сполучення вібрації й запилення, сприяли достовірному збільшенню вмісту МДА в яснах експериментальних тварин ($p < 0,05$ і $p < 0,001$, відповідно). Проведення профілактичних заходів трохи поліпшило стан ПОЛ у яснах щурів після вібрації - незважаючи на те, що рівень МДА істотно не змінився ($p > 0,2$), він одночасно відповідав значенню в інтактних тварин ($p > 0,6$). Використання профілактичного комплексу в щурів на тлі спільного впливу вібрації й пилу мало виражений протекторний ефект, повністю попередивши зростання рівня МДА в тканинах ясен тварин групи 46 ($p > 0,9$ і $p_1 < 0,002$).

Проведені дослідження показали зниження активності одного з основних антиоксидантних ферментів - каталази в яснах щурів, яких піддавали пиловому впливу. Цей показник зменшився на 23,7 % ($p < 0,02$), що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту в тканинах ясен за цих умов. Вібрація призвела до зниження каталази в яснах на 28,0 % ($p < 0,02$), а сполучення вібрації й пилу - на 30,6 % ($p < 0,01$).

Курси профілактики, проведені протягом експерименту двічі, у щурів, яким моделювали запилення гірничорудним пилом, ефективно попереджали зниження активності каталази в яснах тварин ($p > 0,4$ і $p_1 < 0,02$). Під впливом профілактичного комплексу в групах 36 і 46 ак-

тивність каталази була на більш високому, хоча й на вірогідно незначущому рівні, ніж у щурів, що піддавалися несприятливим виробничим факторам гірничорудного виробництва. При цьому значення активності каталази в цих групах відповідали значенням в інтактних тварин ($p > 0,2 - 0,25$).

ВИСНОВКИ

1. Проведені біохімічні дослідження тканин ясен експериментальних тварин виявили негативний вплив гірничорудного пилу, вібрації та їх спільного впливу на стан антиоксидантно-прооксидантної системи з вираженою інтенсифікацією процесів ПОЛ й ослабленням антиоксидантного захисту. На тлі цього досліджувані несприятливі фактори ініціювали запальні процеси в тканинах ясен, про що робили висновок по достовірному збільшенню активності еластази.

2. Пероральне введення щурам комплексу біотрит-С, алфавіт, лецитин ДЗ і зрошення порожнини рота еліксиром «Лізодент» мало протекторну дію, запобігаючи метаболічним зрушенням в яснах. Профілактичний комплекс найбільш ефективно попередив підвищення активності еластази й зниження каталази в групі тварин, які піддавалися пиловому впливу, а також збільшення рівня МДА в яснах щурів на тлі спільного впливу пилу й вібрації.

3. Отримані експериментальні дані дозволяють рекомендувати регулярне призначення комплексу препаратів, що складається з адаптогена, вітамінів, мінералів, лецитину, у сполученні з місцевим застосуванням зубного еліксиру «Лізодент» гірникам для профілактики запальних захворювань пародонта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко, С.А. Демьяненко [та ін.]. – К., 2010.
2. Грудиянов А.И. Биохимические исследования различных физиологических сред и тканей при воспалительных заболеваниях пародонта (лит. обзор) / А.И. Грудиянов // Пародонтология. - 1997. - № 4 (6). - С. 3 - 13.
3. Есаян З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта / З.В. Есаян // Стоматология. - 2005. - № 1. - С. 58 - 62.
4. Кізім О.О. Клініко-біохімічне обґрунтування застосування антипротеазних засобів у терапії хронічного гінгівіту у дітей / О.О. Кізім, Л.О. Хоменко, СВ. Волкова // Дентальні технології. - 2005. - № 1 (20). - С. 38-40.
5. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопалов, А.Ю. Антипов // Вопр. мед. химии. -2000. - Т. 46, № 2. - С. 110 - 116.
6. Страке М. Этиопатогенез пародонтальных заболеваний / М. Страке // Новое в стоматологии. - 2001. - № 8.(98) – С. 9-18.



Ю.С. Крамарьова

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТЕТРАНАТРІЄВОЇ СОЛІ ЕТИЛЕНДІАМІНТЕТРААЦЕТАТУ ЯК ЕКСТРАГЕНТУ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ З ОСАДІВ МІСЬКИХ СТІЧНИХ ВОД

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед наук, доц. О.А. Шевченко)

Ключові слова: осади міських
стічних вод, важкі метали,
екстракція, трилон Б
Key words: sewage sludge, heavy
metals, extraction, Trilon B

Резюме. В работе изучена эффективность использования трилона Б в качестве экстрагента тяжелых металлов из осадков городских сточных вод. Полученные данные свидетельствуют о том, что с экономической точки зрения в практике целесообразно использовать 0,1М раствор трилона Б для достижения оптимального результата.

Summary. The effectiveness of Trilon B as an extraction of heavy metals from sewage sludge was studied. The data obtained indicate that from an economic point of view, in practice it is expedient to use the 0.1 M solution of Trilon B in order to achieve optimal results.

В умовах сьогодення невирішеною екологічною та гігієнічною проблемою є питання утилізації осадів стічних вод, які накопичуються в особливо значних обсягах на межі сельбищних територій. В індустріально розвинутих країнах Європи та США утилізується близько 30% осадів стічних вод, у Росії та Україні – лише 4-5 % [1, 3]. Так, на станціях аерації м. Дніпропетровська лише за останнє десятиріччя утворилося близько 100 тис. тонн осадів стічних вод, які сьогодні займають територію 101,4 га. За відсутності безпечних технологій утилізації, ці осади потенціюють ризик прямого та опосередкованого негативного впливу на стан здоров'я населення. По-перше, вони несуть реальну епідемічну загрозу, оскільки містять інгредієнти мікробного, вірусного, паразитарного та гельмінтного походження. По-друге, як фракція суміші побутових і промислових стічних вод, ці осади здатні концентрувати у своєму складі велику кількість небезпечних хімічних речовин – важких металів (свинцю, кадмію, цинку, хрому, нікелю, ртуті, миш'яку та інших), нафтопродуктів, поверхнево-активних речовин, поліциклічних ароматичних вуглеводнів, що формує їх токсикологічну небезпеку. Нарешті, їх багаторічне складування навкруги станцій аерації вилучає з раціонального використання дефіцитні міські площі. Разом з тим, в складі осадів містяться значні запаси біогенних елементів (азоту, фосфору та калію), які є невід'ємною складовою частиною замкнутих природних циклів кругообігу речовин, можуть бути органо-мінеральним добривом, стимулювати здатність ґрунтів до самоочищення та покращувати таким чином їх санітарний стан.

Доведено [1], що провідним медико-біологічним чинником, який стримує застосування осадів стічних вод, є небезпека можливого додаткового надходження з них до ґрунту токсичних речовин – важких металів (ВМ). Попереднє вилучення їх водорозчинних та рухливих форм може зменшити токсичність ОМСВ та зробити їх придатними для подальшого використання.

Виходячи з вищезазначеного, метою нашого дослідження було вивчення ефективності вилучення з осадів міських стічних вод (ОМСВ) рухливих форм ВМ при застосуванні комплексують речовин, зокрема комплексоутворюючих реагентів, зокрема комплексоутворюючої солі етилендіамінтетраацетату (Na_4EDTA , трилону Б).

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено зразки осадів міських стічних вод (загалом 90 проб), які зберігалися протягом 3-х років на мулових майданчиках Південної станції аерації міста Дніпропетровська. Як екстрагент ВМ використовували 0,05 М та 0,1 М розчини Na_4EDTA . Для визначення оптимальної концентрації та об'єму Na_4EDTA для екстракції ВМ з ОМСВ використовували такі співвідношення ОМСВ/ Na_4EDTA : 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4. Для визначення ефективності вилучення ВМ після обробки ОМСВ вищезазначеними розчинами досліджували також необроблені осади (контроль) та фільтрат. Вміст валових та рухомих форм важких металів визначали за допомогою атомно-абсорбційного методу з використанням спектрофотометру ААС-1N в полум'ї газової суміші «ацетилен-повітря». Рухомі форми важких металів вилучали з ОМСВ за допомогою буферного амонійно-ацетатного розчину з рН 4,8. Одержані

результати оброблені традиційними методами варіаційної статистики з використанням інтегрованої програми MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведення досліджень було виявлено, що валовий вміст ВМ у необроблених

осадах перевищує їх фонові значення для чорноземних ґрунтів: для Zn – у 4,2 разу, Cu – у 3,5 разу, Ni – у 2,16 разу. Вміст Mn був у межах фонових значень (табл. 1). Вміст рухомих форм досліджуваних металів знаходився в межах ГДК.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка вмісту ВМ в необроблених ОМСВ та фільтраті

Об'єкт дослідження	Форма присутності	Концентрація мг/кг ($M \pm m$), клас небезпеки в ґрунті						
		Zn (I)	Mn	Cu (I)	Ni (II)	Cd (I)	Pb (I)	Cr (II)
ОМСВ без обробки	Валова:	229,63±10,1	248±2,3	70,9±3,3	73,33±2,11	2±0,0	<0,1	<0,1
	Рухома:	3,33±0,0	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	8,8±1,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Фільтрат	Валова:	109,63±11,3	41,33±2,4	21,33±1,5	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Рухома:	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Фонові концентрації	Валова	54	1017	20	34	-	15	62
ГДК у ґрунті, (мг/кг)	Валова	-	1500 (1500)	-	-	-	32,0 (260)	80,0
	Рухома	23,0 (200)	-	3,0 (72,0)	4,0 (14,0)	-	-	6,0

Примітка. *У дужках наведені ГДК важких металів за міграційно-водним показником шкідливості

При оцінці вмісту ВМ у фільтраті, який утворився після обробки осади розчином Na_4EDTA , було визначено, що утворені комплексонати ВМ добре розчинні у воді та досить довгий час утримуються у ґрунтовому розчині.

Нами встановлено, що для запобігання додаткового надходження ВМ у об'єкти довкілля з органо-мінеральними добривами, виготовленими на основі ОМСВ, найбільш ефективним є використання 0,1 М розчину Na_4EDTA у співвідношенні 2:1, оскільки при цьому забезпечується найбільш повне вилучення ВМ (табл. 2). Вміст ВМ в оброблених осадах зменшується до рівнів, що є нижчими за фонові значення. Враховуючи також економічний аспект цього питання, найбільш доцільним у практиці буде застосування 0,1 М розчину Na_4EDTA у співвідношенні 1:1, оскільки при цьому залишкові концентрації ВМ у ОМСВ також не перевищують фонові для регіональних ґрунтів [5].

Властивість комплексонів утворювати з металами і, перш за все, з життєво важливими для рослин елементами високостійкі комплекси є передумовою їх використання як модифікаторів традиційних органо-мінеральних добрив.

Численними попередніми дослідженнями [2, 4, 6] доведено, що більшість ВМ у мікрокілках є необхідними елементами живлення та розвитку рослин, належать до мікроелементів (біометалів). Іони біометалів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) доповнюють поживну дію основних макроелементів, таких як С, О, N, P, S. Застосування мінеральних солей металів для збагачення ґрунтів, як правило, є неефективним і економічно не вигідним. Тому в останні роки збільшується інтерес науковців до створення ефективних та екологічно безпечних регуляторів росту, які збільшують врожайність та покращують якість продукції за рахунок підвищення стійкості рослин до негативних факторів оточуючого середовища (нестача вологи, низькі та високі температури, хвороби, дія радіонуклідів та ін.): розробляються методи їх синтезу, визначаються механізми їх дії та способи застосування.

У руслі проведеного дослідження це є перспективою подальшого наукового пошуку для визначення можливості використання розчинів комплексонатів ВМ після обробки ОМСВ як регуляторів росту рослин.

Ефективність застосування розчину Na₄ЕДТА як екстрагенту ВМ з ОМСВ

Співвідношення розчину Na ₄ ЕДТА: ОМСВ	Форма присутності	Концентрація мг/кг (М±m), клас небезпеки в ґрунті					
		Zn (I)		Mn		Cu (I)	
		0,05 М	0,1 М	0,05 М	0,1 М	0,05 М	0,1 М
2:1	Валова	120,67±2,13	22,59±2,60	68,0±2,4	<0,1	26,66±2,45	4,0±0,23
	Рухома	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
1:1	Валова	144,33±4,11	69,68±3,82	108,88±12,34	41,33±5,34	29,33±2,11	21,33±2,56
	Рухома	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
1:2	Валова	163,33±21,4	114,82±4,56	112,32±11,02	100,0±14,5	40±11,0	25,3±7,89
	Рухома	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	1,8±0,01	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
1:3	Валова	180,3±13,2	129,32±6,78	129,44±8,99	148,0±23,0	48,0±6,5	33,3±1,2
	Рухома	1,2±0,07	<0,1	<0,1	<0,1	2,1±0,04	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
1:4	Валова	181,66±11,71	141,68±7,35	162,22±7,80	180,0±10,0	66,06±11,03	47,66±11,33
	Рухома	1,2±0,03	<0,1	<0,1	<0,1	2,1±0,12	<0,1
	Водорозчинна	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Фонові концентрації	Валова	54		1017		20	
ГДК у ґрунті, (мг/кг)	Валова	-		-		-	
	Рухома	23,0 (200)		1500 (1500)		3,0 (72,0)	

Примітка. вміст Ni, Cd, Pb, Cr у досліджуваних зразках <0,1 (мг/кг). У дужках наведені ГДК важких металів за міграційно-водним показником шкідливості

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що валовий вміст ВМ у необроблених ОМСВ Південної станції аерації м. Дніпропетровська перевищує фонові значення: для Zn – у 4,2, Cu – у 3,5, Ni – у 2,16 рази. Вміст Ni, Cd, Pb, Cr у досліджуваних зразках <0,1 мг/кг. Вміст рухомих форм ВМ знаходиться в межах ГДК.

2. Визначено, що оптимальною концентрацією розчину Na₄ЕДТА для вилучення ВМ з

ОМСВ є 0,1 М розчин у співвідношенні 1:1, оскільки при цьому залишкові концентрації ВМ у ОМСВ не перевищують фонові для регіональних ґрунтів.

3. Перспективою подальшого наукового пошуку в такому напрямі є вивчення властивостей розчинів комплексонатів металів та можливість використання фільтрату після вилучення ВМ як регуляторів росту рослин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Аликбаева Л.А. Эколого-гигиенические аспекты утилизации осадков сточных вод высокоурбанизированных территорий / Л.А. Аликбаева // Вісник гігієни та епідеміології. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 164 – 168.
- Біологічно активні комплексонати металів / І.Й. Сейфулліна, О.Є. Марцинко, О.Г. Песарогло [та ін.] // Вісник Одес. нац. ун-ту. – 2007. – Т. 9, вип. 2. – С.5-13.
- Використання осадів міських стічних вод для ландшафтної рекультивції техногенно порушених територій: материалы 5-й международной конференции ["Сотрудничество для решения проблемы отходов"], (Харьков, 2-3 апреля 2008 г.) / О.А. Шевченко, Е.А. Деркачев, Ю.Б. Смирнов, Л.В. Григоренко [та ін.] – Харьков, 2008. – С. 312-314.
- Зыкова И.В. К вопросу о способе химического обезвреживания избыточных активных илов и осадков биологической очистки сточных вод от тяжелых металлов / И.В. Зыкова, В.П. Панов // Актуальные проблемы неорганической и аналитической химии: межвуз. тематический сб. науч. тр. – 2006. – Вып. 2. – С. 98 – 102.
- Фатеев А.І. Фоновий вміст мікроелементів у ґрунтах України/А.І. Фатеев, Я.В. Пашенко.- Харків: Нац. наук. центр «Ін-т ґрунтознавства та агрохімії ім. О.Н. Соколовського», 2006.-117 с.
- Shelton J.E. Utilization of wastewater biosolids compost for agronomic and horticultur// WEF/AWWA Jt. Residuals / Biosolids Conf., Proc., 4th.-2009.

УДК 616.6-055.2:612.6:711.454

**Е.М. Білецька,
Н.М. Онул,
Г.О. Кукіна***

СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра загальної гігієни
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)
кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО*
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.О. Дубоссарська)

Ключові слова: репродуктивне здоров'я жінок, хвороби сечостатевої системи, вікові особливості, техногенне забруднення
Key words: female reproductive health, diseases of reproductive system, age peculiarities, technogenic contamination

Резюме. Проведен аналіз захворюваності мочеполової системи жіночого населення Дніпропетровської області в цілому і по окремих групах гінекологічних захворювань згідно МКБ-10. Виявлені територіальні та вікові особливості первинної захворюваності та розповсюдженості даного класу захворювань. Встановлені закономірності зміни рівня захворюваності в процесі росту та старіння організму, їх динаміка за 5-річний період дослідження. Виявлено, що в структурі гінекологічних захворювань досліджуваних міст ведуть місце запальні та неzapальні захворювання шийки та придатків матки, порушення менструального циклу.

Summary. Reproductive diseases incidence in female population of Dnipropetrovsk region both as a whole and by separate groups of gynecologic diseases according to ICD-10 is analysed. Territorial and age peculiarities of primary incidence and prevalence of this diseases class are revealed. Regularities of changes of incidence level in the process of organism's growth and aging, their dynamics over the 5-year period of investigation were established. In the structure of gynecologic diseases of the cities investigated, it was noted that inflammatory and non-inflammatory diseases of uterine cervix, menstrual disorders occupy the leading place.

У наш час, у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації, із економічними негараздами, зі зниженням якості життя людей відзначаються негативні тенденції показників популяційного здоров'я, розвиток демографічної кризи [5, 13].

Репродуктивне здоров'я населення – один із найбільш чутливих біологічних показників, який віддзеркалює ступінь забруднення довкілля, що особливо актуально для нашої держави, адже тиск антропогенних чинників навколишнього середовища в багатьох регіонах України [8], а в промислово розвиненому Дніпропетровському регіоні – особливо, досяг критичного рівня [16]. Порушення репродуктивного здоров'я становлять 5-15% від усіх хвороб, включаючи смерть та непрацездатність [1], і становлять 20% для жінок та 14% для чоловіків [7].

Звичайно, захворювання статевих органів, особливо незапального характеру, в переважній своїй більшості мультифакторні [6]. Попри вплив етіологічного чинника існує чимала кількість факторів ризику, таких як спадкова схильність, поширення епідемій соціально небезпечних хвороб, високе нервово-емоційне напруження, шкідливі звички, безладна сексуальна поведінка, несприятливі соціально-економічні чинники, дія екопатогенних факторів тощо, які

збільшують ймовірність виникнення гінекологічних захворювань, призводять до зростання випадків їх хронізації та атипового перебігу [9, 11].

На думку експертів ВООЗ, ситуація, що пов'язана з безпліддям та захворюваннями, які його викликають, є наслідком недостатньої наукової розробки питання, а також зумовлена відмінностями в методологічних підходах. У зв'язку з цим ВООЗ було запропоновано програму наукових досліджень «Репродукція людини», головним напрямком якої є вивчення факторів, що негативно впливають на генеративну функцію людини та викликають безпліддя [14].

Таким чином, охорона репродуктивного здоров'я на сьогоднішній день є одним з провідних медико-соціальних напрямків, а проблема щорічного зростання екологічно зумовлених хвороб диктує необхідність розробки науково обгрунтованої стратегії по охороні репродуктивного здоров'я в зв'язку з впливом на організм людини шкідливих факторів навколишнього середовища, що є важливим напрямком державної політики, який визначає національну безпеку країни [15].

Метою дослідження було визначити стан захворюваності жіночого населення промислового регіону хворобами сечостатевої системи,

її вікові та територіальні особливості як основа подальшого вивчення залежності репродуктивного здоров'я населення від рівня техногенного забруднення довкілля.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладено статистичний метод аналізу за показниками, які різносторонньо характеризують стан здоров'я населення і підлягають динамічному спостереженню та аналізу – первинна захворюваність, поширеність хвороб, їх вікові особливості.

Для оцінки стану репродуктивного здоров'я жіночого населення Дніпропетровської області проведений аналіз первинної захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи в цілому та за окремими нозологічними групами, згідно з МКХ-10 у стратифікованих за статеві-віковим складом містах Дніпропетровську та Новомосковську, вибір яких як об'єктів досліджень базувався на головному принципі епідеміологічних спостережень – однорідності міст співставлення за клімато-географічними даними, соціально-гігієнічними параметрами, рівнем медичного обслуговування та контрастності за ступенем забруднення довкілля, що доведено в наукових працях співробітників кафедри загальної гігієни [3, 4, 16].

Спектр досліджень включав хвороби сечостатевої системи (клас XIV), які аналізувались в цілому та за окремими блоками та групами – хвороби молочної залози (N60-N64); запальні хвороби жіночих тазових органів (N70-N77) - сальпінгіт, оофорит (N70), запальні хвороби шийки матки (N72); незапальні хвороби жіночих статевих органів (N80-N98) - ендометріоз (N80),

незапальні хвороби шийки матки (N86-N88), розлади менструацій (N91-N92, N94), порушення в менопаузі та після менопаузи (N95) та жіноча безплідність (N97). Досліджуваний контингент – жіноче населення у різних вікових категоріях – 0-14 років, 15-17 років та 18 років і старші за даними щорічних звітів діяльності установ охорони здоров'я Дніпропетровської області (форма N-12).

Отримані результати опрацьовані за допомогою традиційних методів варіаційної статистики [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень встановлено, що за період 2006 – 2010 рр. первинна захворюваність дорослого жіночого населення (рис. 1) хворобами сечостатевої системи становить, в середньому, $2467,17 \pm 6,22$ на 10000 населення у м. Дніпропетровську, що у 3 рази ($p < 0,001$) вище порівняно з мешканцями м. Новомосковська - $819,26 \pm 15,39$ на 10000 населення. Така ситуація спостерігається стосовно первинної захворюваності хворобами сечостатевої системи серед дівчаток віком 0-14 років, яка виявилась у 1,5 разу вищою у промисловому місті. Отримані результати, ймовірно, пов'язані з більшою чутливістю дитячого організму до впливу екопатогенних чинників на фоні недосконалих регуляторних та імунологічних процесів, з явищами кумуляції токсичних ефектів впливу факторів довкілля на фоні зниження компенсаторних процесів організму у дорослих жінок, з більш інтенсивним впливом стресових факторів, шкідливих звичок, інфекцій, що передаються статевим шляхом, кращим рівнем діагностики.

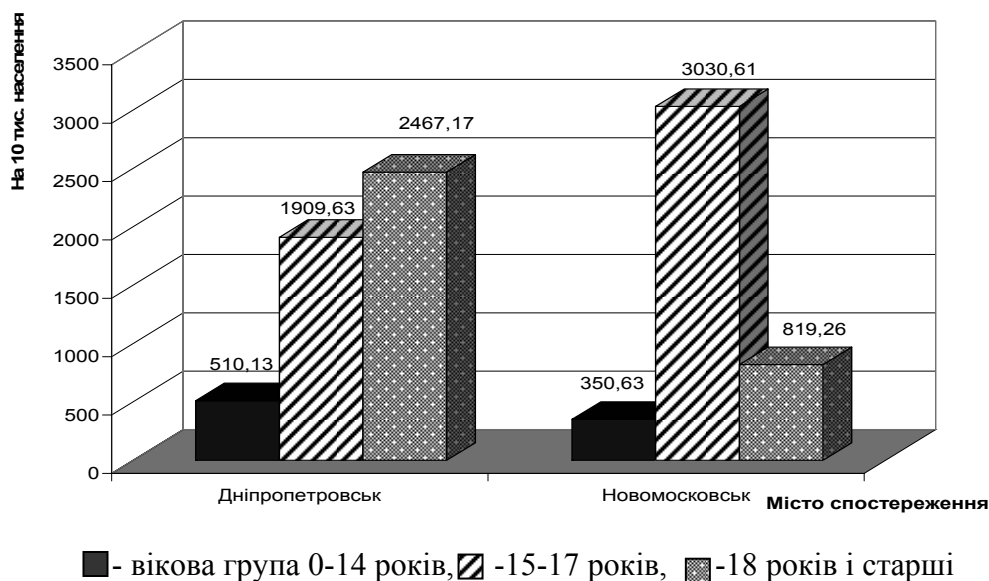


Рис. 1. Первинна захворюваність хворобами сечостатевої системи жіночого населення досліджуваних міст

У той же час первинна захворюваність хворобами сечостатевої системи серед дівчат віком 15-17 років, у супереч очікуваному, у 1,6 разу вища у контрольному місті і становить 3030,61 випадку на 10000 населення порівняно з показниками промислового міста - 1909,63 випадку на 10000 населення, що перевищує показники по Україні [10, 17]. Аналогічна ситуація характерна для поширеності цього класу хвороб. Оскільки левову частку серед хвороб сечостатевої системи у віці 15-17 років становлять менструальні розлади, вони і зумовлюють зазначені територіальні відмінності, про що мова йтиме далі.

У промисловому місті первинна захворюваність хворобами сечостатевої системи серед дівчаток 0-14 років у 3,7 разу нижча порівняно з дівчатами 15-17 років, а показники захворюваності останніх у 1,3 разу нижчі від таких для дорослих жінок ($p < 0,001$), що цілком логічно віддзеркалює стан здоров'я та чутливості організму до впливу екзо- та ендогенних чинників на різних етапах формування, розвитку та старіння жіночого організму. У той же час рівні захворюваності жіночого населення контрольного міста мають інші закономірності – найвищий рівень захворюваності спостерігається у віковій групі 15-17 років – 3030,61 на 10000 населення, що у 3,7 та 8,6 разу вище порівняно з дорослим населенням та дівчатками 0-14 років ($p < 0,001$) та пов'язано, як уже зазначалось, з більшою частотою менструальних розладів у контрольному місті.

Аналіз показників первинної захворюваності та поширеності захворювань сечостатевої сис-

теми серед жіночого населення досліджуваних міст свідчить про тенденції до їх зростання за останні 5 років у промисловому місті у вікових групах 15-17 років та 18 років і старші в межах 14,4% - 21,7% , у контрольному – на 23,9% для дорослого жіночого населення ($p < 0,001$), що може бути лише частково зумовлено поліпшенням діагностики на фоні погіршення екологічної ситуації, соціально-економічних негараздів, поширення соціально небезпечних захворювань тощо.

При цьому спостерігається зниження первинної захворюваності та поширеності захворювань сечостатевої системи у промисловому місті у віці 0-14 років на 20,9% та 9,7% ($p < 0,001$) відповідно, що, ймовірно, пов'язано із активацією первинної медико-санітарної допомоги в мережі лікувальних закладів області, збільшенням ефективності профілактичних заходів саме серед цього вікового контингенту, зростанням стурбованості матерів стосовно здоров'я своїх дітей.

У контексті тематики наших досліджень головну увагу було зосереджено на хворобах жіночих статевих органів. Основу структури первинної гінекологічної захворюваності (рис. 2) дорослих жінок промислового міста становлять запальні хвороби шийки матки – 377,07 випадку на 10000 населення, що становить 15,3% від захворюваності сечостатевої системи, незапальні хвороби шийки матки та розлади менструацій – 167,12 та 278,6 на 10000 населення відповідно, що становить 11,3 % та 6,8% від захворюваності сечостатевої системи.

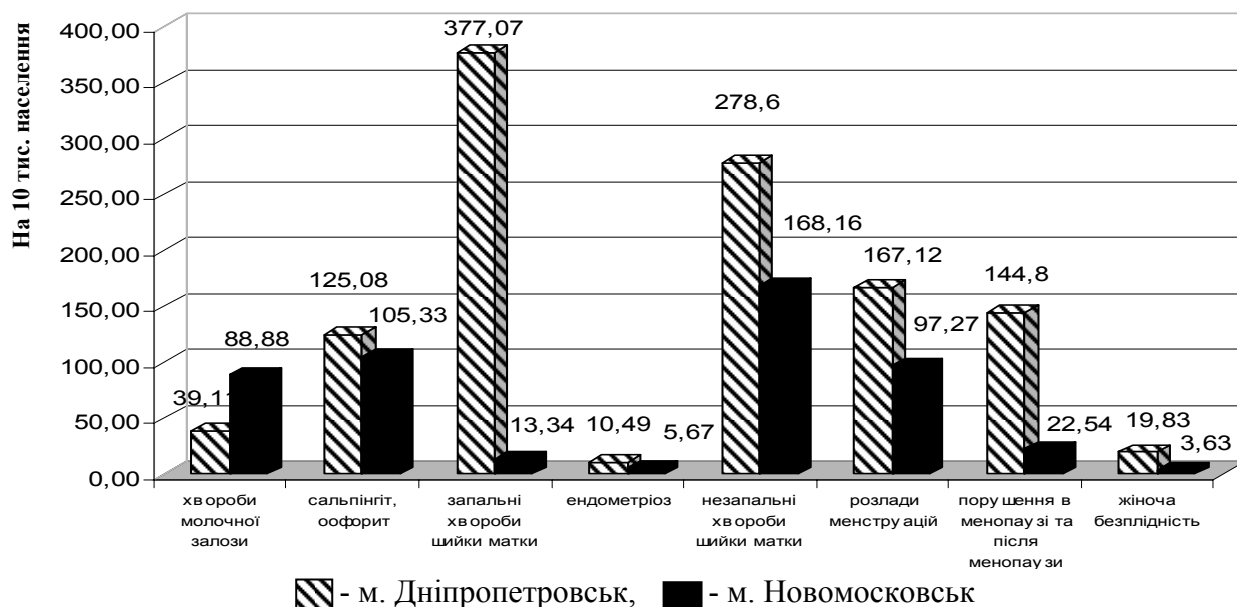


Рис. 2. Первинна гінекологічна захворюваність дорослого жіночого населення досліджуваних міст

Рідше реєструються такі групи гінекологічних захворювань, як порушення в менопаузі та після менопаузи, сальпінгіт та оофорит, хвороби молочної залози, жіноча безплідність та ендометріоз. У місті порівняння друге місце серед гінекологічних захворювань за частотою посідають сальпінгіт та оофорит.

Практично всі групи гінекологічних захворювань з тією чи іншою мірою достовірності реєструються частіше у населення промислового міста. Так, частота сальпінгіту та оофориту, в середньому за 5 років, на 16,8% вища у жінок м. Дніпропетровська і становить $125,08 \pm 1,60$ проти $105,33 \pm 5,73$ на 10000 населення у м. Ново-

московську, кількість випадків запальних хвороб шийки матки – більша в 23,8 разу і становить $377,07 \pm 2,75$ проти $13,34 \pm 2,05$ на 10000 населення. Рівень первинної захворюваності на ендометріоз на 46%, незапальні хвороби шийки матки – на 39,6%, розлади менструацій – на 41,8%, порушення у менопаузі – у 6,4 разу, жіноча безплідність – у 5,5 разу вище у м. Дніпропетровську ($p < 0,001$).

Така ситуація спостерігається і щодо територіальних особливостей поширеності гінекологічних захворювань серед дорослого жіночого населення (табл. 1).

Таблиця 1

**Поширеність гінекологічних захворювань серед дорослого жіночого населення
(на 10 000 населення ($P \pm m_p$))**

Місто спостереження	Нозологічна група захворювань							
	N60-N64	N70	N72	N80	N86-N88	N91-92, N94	N95	N97
Дніпропетровськ	$67,61 \pm 1,18$	$179,67 \pm 1,92$	$451,69 \pm 3,00$	$18,15 \pm 0,61$	$383,75 \pm 2,77$	$197,71 \pm 2,01$	$168,56 \pm 1,86$	$30,29 \pm 0,79$
Новомосковськ	$161,55 \pm 7,07$	$156,71 \pm 6,97$	$14,35 \pm 2,12$	$8,38 \pm 1,62$	$257,34 \pm 8,88$	$107,83 \pm 5,79$	$24,67 \pm 2,78$	$6,87 \pm 1,47$

Таким чином, можна зробити припущення, що для дорослого населення жіночої статі проживання в екологічно несприятливих умовах сприяє збільшенню рівня гінекологічних захворювань, що можна пояснити зниженням захисних можливостей організму, кумуляцією негативних ефектів техногенного впливу в процесі розвитку та старіння організму на фоні інтенсивного впливу соціально-економічних чинників, шкідливих звичок, стресу, інфекцій, що передаються статевим шляхом, вищого рівня діагностики та більшої її доступності.

Серед досліджуваних гінекологічних захворювань лише хвороби молочної залози у жінок промислового міста виявились у 2,3 разу нижчими показників міста порівняння ($p < 0,001$). Причиною такого стану може бути широке впровадження у промисловому місті мамографічного скринінгу, більша доступність даного виду обстеження, що особливо актуально для доброякісної дисплазії, яка становить левову частку хвороб молочної залози.

Головною патологією статеві системи дівчаток (таблиця 2) є розлади менструацій – 10% та 24,6% від усіх хвороб сечостатевої системи у промисловому місті та 30% і 59% у контрольному, відповідно, у вікових групах 0-14 та 15-17 років. Частота розладів менструацій у дівчат-

підлітків промислового та контрольного міст становить, в середньому за 5 років, $470,30 \pm 15,59$ та $1795,92 \pm 106,63$ на 10000 населення відповідно, що перевищує дані по Україні, особливо для контрольного міста [10, 17]. Слід зазначити, що у віці 15-17 років така патологія виникає у 2,8-18,2 разу частіше, ніж у віці 0-14 років та 18 років і старше і зумовлена, ймовірно, віковою нестійкістю системи її регуляції в період статевого дозрівання та високою чутливістю до різних екзо- та ендогенних впливів, що робить цю вікову групу об'єктом особливої уваги, оскільки здоров'я дівчат-підлітків формує здоров'я жінок - майбутніх матерів. У підлітковому віці реєструються, крім того, сальпінгіт і оофорит – 6% та 15% від усіх хвороб сечостатевої системи у промисловому та контрольному містах відповідно.

Як видно із таблиці, первинна захворюваність дівчаток контрольного міста суттєво перевищує показники у промисловому місті - розлади менструацій реєструються у 2,1 та 3,8 разу, сальпінгіт та оофорит - майже у 4 рази частіше ($p < 0,001$). Така ситуація характерна і для поширеності гінекологічних захворювань серед дівчаток віком 0-14 та 15-17 років, яка у 2,7-5,6 разу вища у м.Новомосковську порівняно з м. Дніпропетровськом ($p < 0,001$). Отримані нами ре-

зультати відрізняються від даних інших авторів [12] і можуть бути зумовлені особливостями становлення репродуктивної функції, лабільністю нервових та психо-емоційних процесів, репродуктивною поведінкою, значним поширенням шкідливих звичок тощо. Таким чином, мож-

на припустити, що хоч у такому віці організм дівчаток досить чутливий до впливу екопатогенних факторів, все ж патологічні зміни статеві системи більшою мірою мають внутрішню природу, пов'язані з особливостями становлення та розвитку організму майбутньої жінки.

Таблиця 2

Первинна гінекологічна захворюваність жіночого населення віком 0-14 та 15-17 років (на 10 000 населення ($P \pm m_p$))

Група захворювань	Вік, роки	Місто спостереження	
		Дніпропетровськ	Новомосковськ
розлади менструацій (N91-92, N94)	0-14	50,28±2,93	104,52±14,74
	15-17	470,30±15,59	1795,92±106,63
сальпінгіт, оофорит (N70)	15-17	114,54±7,84	445,51±57,31

Оцінка динаміки гінекологічних захворювань серед дорослих жінок свідчить, що за період спостереження – з 2006 по 2010 рр. практично всі нозологічні форми збільшились у 1,1-1,9 разу ($p < 0,001$) як для промислового (рис. 3), так і для

контрольного (рис. 4) міст, що відповідає загальноукраїнським даним [10, 17], за винятком достовірного зниження на 18,9% частоти запальних хвороб шийки матки у промисловому місті.

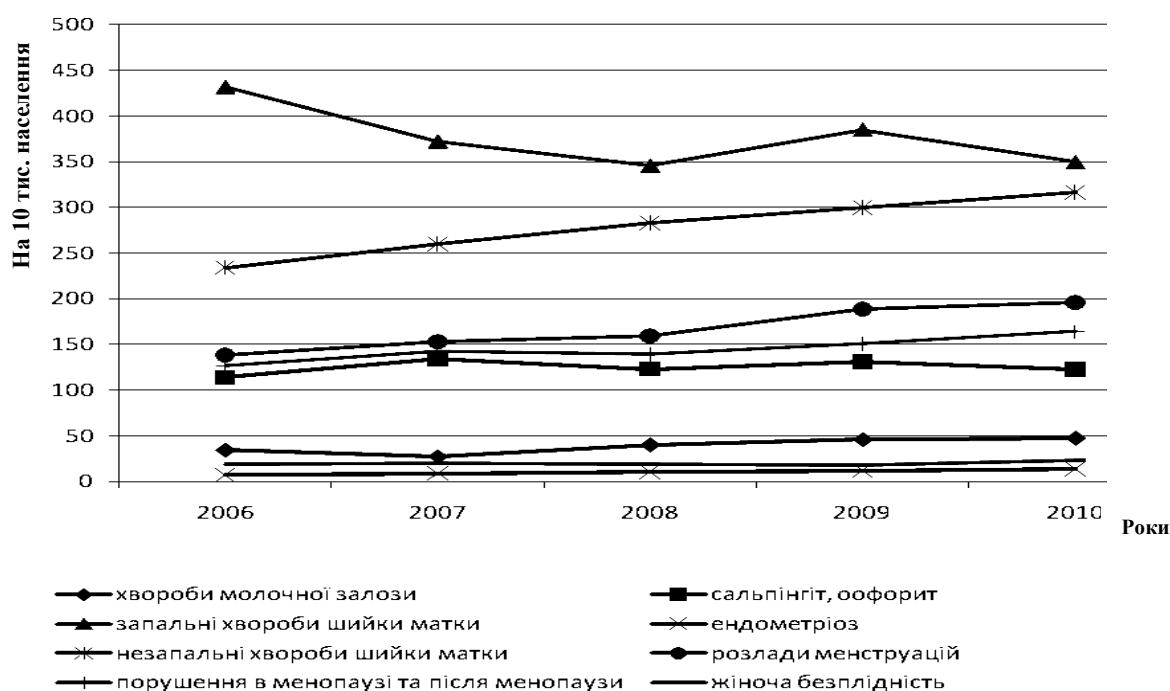


Рис. 3. Динаміка первинної гінекологічної захворюваності дорослого жіночого населення м. Дніпропетровська

Що стосується динаміки первинної гінекологічної захворюваності у віці 0-17 років, то помітно, що протягом періоду спостереження частота розладів менструацій у дівчаток та дівчат промислового міста виросла у 1,1-1,6 разу

($p < 0,001$), у той час як кількість розладів менструального циклу протягом періоду спостереження у контрольному місті знизилась у 2,6-2,7 разу ($p < 0,001$). Виявлені тенденції покращення показників репродуктивного здоров'я дів-

чаток контрольного міста – це, можливо, результат підвищення ефективності та якості надання медичної допомоги, профілактичної роботи на фоні кращої екологічної ситуації.

Динаміка поширеності гінекологічних захворювань у віці 0-17 років аналогічна показникам для дорослих жінок і характеризується їх збільшенням за 5-річний період у 1,2-1,4 разу ($p < 0,001$) як у промисловому, так і контрольному містах.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено вікові особливості первинної захворюваності та поширеності хвороб сечо-

статевої системи та гінекологічних захворювань серед жіночого населення промислового регіону, їх територіальні відмінності, зумовлені впливом низки соціально-економічних факторів, способу життя, рівня медичної допомоги на фоні різного рівня техногенного забруднення середовища проживання. Проте остання обставина потребує більш ґрунтовних та тривалих досліджень для встановлення ступеню впливу екопатогенних факторів на жіночу репродуктивну систему з використанням методів кореляційного, регресійного аналізів, оцінки ризику, математичного моделювання, натурних спостережень.

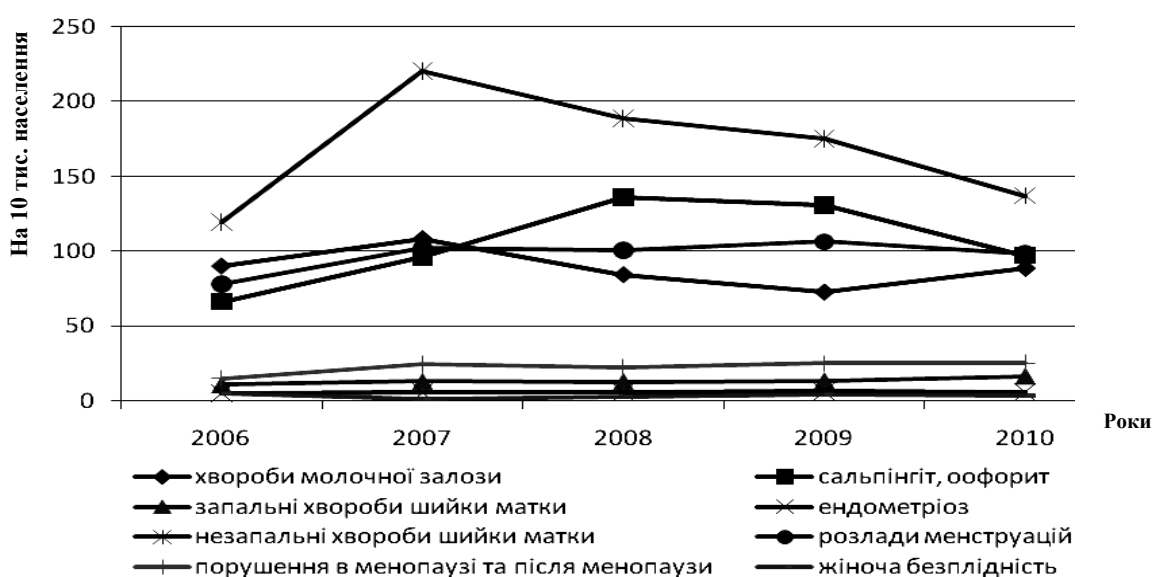


Рис. 4. Динаміка первинної гінекологічної захворюваності дорослого жіночого населення м. Новомосковська

ВИСНОВКИ

1. Первинна захворюваність та поширеність хвороб сечостатевої системи серед жіночого населення промислового міста, в середньому за 5-річний період спостереження, у 1,5-3,0 рази вищі порівняно з населенням контрольного міста. Виняток становить вікова група 15-17 років, для якої хвороби сечостатевої системи у 1,6-1,7 разу вищі у контрольному місті і зумовлені більшою частотою менструальних розладів.

2. У промисловому місті спостерігається поступове збільшення захворюваності жіночого населення хворобами сечостатевої системи в напрямку діти – підлітки – дорослі. Для міста порівняння ситуація дещо інша – найвищий рівень захворюваності реєструється у віковій групі 15-17 років та зумовлений особливостями гінекологічної патології.

3. Динаміка первинної захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи протягом 2006-2010 рр. свідчить про їх зростання у промисловому місті на 14,4 - 21,7% у вікових групах 15-17 років та 18 років і старші, у контрольному – на 23,9% для дорослого жіночого населення, що може бути зумовлено поліпшенням якості діагностики на фоні погіршення екологічної ситуації, соціально-економічних негараздів, поширення соціально небезпечних захворювань. Виняток становить вікова категорія 0-14 років, для якої спостерігається достовірне зниження показників у промисловому місті.

4. Найбільш поширеними гінекологічними хворобами у промисловому місті є запальні хвороби шийки матки, незапальні хвороби

шийки матки та розлади менструацій, які становлять 15,3%, 11,3% та 6,8% від хвороб сечостатевої системи відповідно. Друге місце у структурі гінекологічних захворювань дорослого населення контрольного міста посідають сальпінгіт та оофорит.

5. Первинна захворюваність та поширеність гінекологічних захворювань серед дорослого жіночого населення промислового міста виявилися суттєво вищими порівняно з жінками контрольного міста, за винятком хвороб молочної залози.

6. Головною патологією статеві системи дівчаток є розлади менструацій – 10-59% від усіх хвороб сечостатевої системи, а у підлітковому віці – ще й сальпінгіт і оофорит – 6-15%. На відміну від дорослих жінок, вказана патологія у 2,1-5,6 рази вища у контрольному місті, що може

бути зумовлено особливостями становлення репродуктивної функції, лабільністю нервових та психо-емоційних процесів у дитячому віці, неадекватною системою профілактичної та первинної медико-соціальної допомоги.

7. В динаміці 5-річного періоду спостереження практично всі нозологічні групи гінекологічних захворювань у віці 18 років і старші збільшились у 1,1-1,9 разу, за винятком достовірного зниження на 18,9% частоти запальних хвороб шийки матки у промисловому місті. Для жіночого населення міста порівняння характерно зниження у 2,6-2,7 разу частоти розладів менструальної функції у віці 0-17 років при збільшенні показників її поширеності у 1,2-1,4 разу як у промисловому, так і контрольному містах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abou Zahr C., Vaughan I.P. // Bull. WHO. – 2000. – Vol. 78, N 5. – P. 655-666.
2. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю.Антомонов. – К.: Фірма малого друку, 2006. – 558 с.
3. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика важких металів у навколишньому середовищі та їх вплив на репродуктивну функцію жінок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Е.М.Білецька. – Д., 1999. – 25 с.
4. Гігієнічна характеристика атмосферних викидів м. Дніпропетровська / С.Ф. Плачков, Н.М. Онул, В.І. Моргачова, В.М. Шматков // 36. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., присвяченої 85-річчю кафедри загальної гігієни: «Збереження здоров'я населення урбанізованих територій: наукові і практичні аспекти впливу чинників довкілля». – Д., 2007. – С. 54-58.
5. Денисова Е.Л. Влияние факторов среды обитания на здоровье населения / Е.Л.Денисова, А.И.Гошков, Н.П.Ляхова // Гигиена и санитария. – 2005. – №1. – С.6-8.
6. Дубоссарская З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Д.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
7. Косарева О.В. Выявление нарушений репродуктивной функции у мужчин с вибрационной болезнью / О.В.Косарева, А.Ю. Козляткин. – Известия Самарского центра РАН. – 2009. – Т. 11, №1 (6). – С. 1224-1226.
8. Кундиев Ю.И. Химическая опасность в Украине и меры по её предупреждению / Ю.И.Кундиев, И.М.Трахтенберг // Журн. АМН України. – 2004. – Т.10, № 2. – С. 259 -267.
9. Населення України. Народжуваність в Україні у контексті суспільно-трансформаційних процесів. – К.: АДЕФ-Україна, 2008. – 288 с.
10. Основні показники діяльності акушерсько-гінекологічної служби і стану здоров'я жіночого населення України: 1990-2002 роки.- К.: МОЗ України, Центр мед. статистики, 2003.
11. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология / Б.А.Ревич, С.Л.Авалиани, Г.И.Тихонова. – М.: Издат. дом «Академия», 2004. – 384 с.
12. Репродуктивное здоровье у девушек-подростков в социально-гигиеническом мониторинге / Латышевская Н.И., Герусова Г.П., Вдовин С.В. [и др.] // Гигиена и санитария. - 2001. - № 5. - С. 74-75.
13. Сердюк А.М. Екологічна безпека: гігієнічний погляд через роки / А.М. Сердюк // Збереження здоров'я населення урбанізованих територій: наукові і практичні аспекти впливу чинників довкілля: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Д., 2007. – С. 37-44.
14. Соловьева Ю.А. Медико-социальные проблемы формирования репродуктивного здоровья мужчин: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / Ю.А.Соловьева. – М., 2009. – 47 с.
15. Тимченко О.І. Методологія оцінки впливу чинників довкілля на здоров'я населення, вибір типу дослідження і показників / О.І Тимченко, А.М. Сердюк, О.І. Турос // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 566 – 574.
16. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М.Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. - Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
17. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2008 рік. - К., 2009. – 360 с.



**В.И. Азарков,
С.В. Грищенко,
Е.И. Евтушенко**

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С РАССТРОЙСТВОМ ПСИХИКИ И ПОВЕДЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ МАКРОЭКОНОМИЧЕСКИХ КРИЗИСАХ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова:

*заболеваемость,
распространённость болезней,
связанных с расстройством
психики и поведения, безработица,
трудовая миграция, экономический
кризис*

Key words: *morbidity, incidence of
diseases linked with psyche and
behavior, labor migration, economic
crisis*

Резюме. *Тривала економічна криза суспільства крупного індустріально-промислового регіону та її ключові процеси (безробіття та трудова міграція) є потужними факторами ризику для психічного здоров'я дорослої людини, які сприяють значному зростанню загальних та особливо афективних розладів психіки людей, життєдіяльність яких відбувається за цих умов. За умови високого безробіття (>15%) загальні показники психічних розладів можуть зростати майже у 2 рази, а афективних розладів у 10 разів. Інтенсивна трудова міграція населення (30 осіб на 1000) активно сприяє зростанню загальних й особливо афективних психічних розладів серед населення, які можуть зростати у 5,2 рази.*

Summary. *The economic crisis at large industrial region and key processes (unemployment and labour migration) are the strong risk factors for the psychical health of adult population. These factors promote to a considerable growth of general and especially affective disorders of psyche among people, living and working in these conditions. In the conditions of high unemployment (>15%) the general indexes of psychical disorders can increase almost by 2 times, and highly emotional disorders by 10 times. Intensive labour migration of population (30 persons per 1 000) actively promotes to the growth of general and especially affective psychical disorders of population, which can increase by 5,2 times.*

Общие кризисы экономического, политического и социального характера существенно сказываются на общественном здоровье. Такие процессы особенно сильно детерминируют эмоционально-стрессовую реакцию человека, что является основой формирования патологических процессов и особенно адекватных болезней, прежде всего болезней, связанных с психическим расстройством. Поэтому цель данной работы состояла в изучении закономерностей возникновения и распространения среди населения Донбасса болезней, связанных с расстройством психики и поведения в условиях большого экономического кризиса 90-х годов XX столетия [1; 2; 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Заболеваемость, связанная с расстройством психики и поведения населения, изучалась по данным Донецкого областного центра медицинской статистики, отчётным данным психи-

атрической службы Донецкой области, выкопировочным результатам и социологическим исследованиям. Процессы социально-экономического положения общества и эмиграционной активности населения оценивались по материалам Госкомстата Украины, областной службы занятости, областного статистического управления и целевых социологических исследований. Выборочные исследования заболеваемости и макроэкономического положения населения проведены за 16 лет, начиная с 1975 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из результатов таблицы 1, жизнедеятельность населения Донбасса в условиях выраженного экономического кризиса, характерного для 1993-1997 годов, связана с существенным подъёмом психических болезней среди взрослой его части. При этом увеличивается как частота возникновения, так и частота распространения этих болезней. Так, по

сравнению с благоприятным экономико-политическим периодом (1980-1982 годы) развития региона, частота возникновения среди населения первичных случаев расстройств психики и поведения увеличилась в 1993-1997 годы в 1,9 раза, а показатель распространённости в 1,92 раза. Причём особо большой рост характерен для такой нозологической группы, как аффективные психологические расстройства, которые увеличились к 1993-1997 годам в 6,3 раза. Подобный, резко выраженный подъём аффективных психических

расстройств можно рассматривать как специфическое явление, свидетельствующее о высоком нервно-психическом напряжении населения, а показатель частоты возникновения аффективных психических расстройств как оценочный прогностический критерий динамики общих показателей частоты возникновения и распространения среди населения болезней, связанных с расстройством психики и поведения людей.

Таблица 1

Сравнительная частота возникновения и распространения болезней среди населения, связанных с расстройством психики и поведения в благоприятный и кризисный экономико-политический периоды Донбасса

Характер экономического периода развития	Оценочные периоды времени, годы	Критериальные характеристики экономико-политического периода	Общие показатели первичных случаев заболеваний, случаи/10 000	Общие показатели распространённости заболеваний, случаи/10 000	Показатели первичных случаев аффективных психических расстройств, случаи/10 000
1. Благоприятный период	1980-1982	1. Стабильная экономико-политическая ситуация. 2. Относительное социальное равновесие в обществе. 3. Отсутствие или предельно низкие показатели инфляции. Отсутствие или предельно низкие показатели безработицы. 5. Устойчивая социальная перспектива развития общества.	23,8±1,5	237,7±7,8	0,43±0,01
2. Длительный и выраженный кризисный период	1993-1997	1. Глубокий экономический спад. 2. Большая безработица. 3. Высокая инфляция. 4. Большое социальное расслоение общества. 5. Неопределённая социальная перспектива развития общества	45,2±1,2 t=11,1	455,5±9,2 t=18,5	1,7±0,1 t=2,7

Следовательно, общий, особенно глубокий, экономико-политический кризис развития общества выступает как выраженный фактор риска, детерминирующий подъём среди населения болезней, связанных с расстройством психики и поведения, особенно специфического характера типа аффективных психических расстройств.

В условиях экономико-политического кризиса в обществе особую роль в формировании болезней, связанных с расстройством психики и поведения человека, играет безработица. Как показывают результаты таблицы 2, в период кризисного экономико-политического периода 1993-1997 годов, когда безработица среди взрослого населения достигла очень высокого

уровня (>15%), общие показатели частоты возникновения и распространения расстройств психики и поведения резко возросли относительно величин, характерных для периода (1980-1982 годы), когда безработица практически полностью отсутствовала.

О бесспорной роли безработицы в подъёме среди населения Донецкого региона болезней психики и поведения свидетельствует трёхэтапная динамика этих болезней, идущая параллельно изменению безработицы. Так, к 1993-1997 годам при наиболее высокой безработице частота общего показателя первичных случаев психических расстройств была максимальной (46,4±1,5 случаев на 10 000), а в период её спада 2004-2006 годов показатель частоты первичных

случаев психических расстройств снизился на 17,5% случаев. Особенно характерно в этом отношении выглядит динамика частоты возникновения среди населения аффективных психических расстройств. Так, к периоду максимальной безработицы (1993-1997 гг.) показатель первичных случаев аффективных психических расстройств вырос в 10 раз, а к периоду её спада (2004-2006 гг) снизился в 1,7 раза. Однако общий показатель частоты распространения среди населения данных болезней подобной волновой динамики, увязывающейся с безработицей, не имеет и продолжает расти в течение всего этапа разноуровневой безработицы, характерной для 90-х и 2000-х годов. Этот показатель менялся во времени только по темпу роста – к максимальному периоду безработицы он увеличился в 1,9 раза, а к периоду спада 2004-2006 годов увеличение составило 1,11 раза относительно максимального периода безработицы, то есть динамика показателя распространённости этих болезней проявляет инертность во времени и не может служить в качестве оценочного критерия при изучении влияния такого рода факторов риска в формировании болезней, связанных с

расстройством психики и поведения человека, так как она отражает, прежде всего, накопление этой патологии в обществе. О большом значении в увеличении частоты первичных случаев расстройств психики и поведения безработицы высокого уровня свидетельствует и коэффициент корреляции, который показывает наличие положительной и сильной связи (+0,72 для общих первичных и +0,8 для аффективных расстройств) этого показателя с уровнем безработицы, а для показателя распространённости только на существование положительной связи средней силы (+0,4).

В условиях большого экономического кризиса также существенную роль в формировании болезней, связанных с расстройством психики и поведения, играет интенсивная внутрирегиональная, особенно маятниковая, трудовая миграция. Как видно из таблицы 3, в условиях глубокого экономико-политического кризиса резко возрастает трудовая внутрирегиональная маятниковая миграция, которая выступает как активный фактор, стимулирующий рост среди населения промышленного региона болезней, связанных с расстройством психики и поведения.

Таблица 2

Сравнительная частота возникновения и распространения болезней среди взрослого населения, связанных с расстройством психики и поведения при различных уровнях региональной безработицы

Характеристика безработицы	Оценочные периоды времени, годы	Общие показатели первичной заболеваемости, случаи/10 000	Общие показатели распространённости заболеваний, случаи/10 000	Показатели первичных случаев аффективных психических расстройств, случаи/10 000
1. Отсутствие безработицы или минимальный её уровень (до 0,1%).	1980-1982	23,8±1,2	237,7±7,8	0,2±0,01
2. Высокая безработица (>15%) коэффициент корреляции	1993-1997	46,4±1,5 t =11,9 r =0,72	456,5±9,2 t =18,1 r =0,4	2,0±0,2 t =9,0 r =0,8
3. Спад безработицы	2004-2006	38,3±1,1	508,8±10,0	1,2±0,1

Так, при интенсивной внутрирегиональной, особенно маятниковой, миграции (30 человек на 1 000 населения), связанной с трудовой деятельностью взрослого населения, общий показатель частоты возникновения первичных случаев расстройств психики и поведения среди данной части населения выше в 2 раза, а распространённости в 2,4 раза, чем в экономически благоприятный период, когда подобная миграция почти отсутствует (0,8 чел на 1 000). При этом

особенно значительным становится показатель аффективных расстройств, увеличивающийся в период интенсивной трудовой миграции в 5,0 раз. На непосредственную роль как фактора риска болезней населения, связанных с расстройством психики и поведения, указывает коэффициент корреляции, который показывает наличие положительной средней силы связи частоты возникновения первичных общих и частных (аффективные расстройства) случаев заболе-

вания, а также положительной слабей для показателя распространённости психических болезней с интенсивной трудовой маятниковой миграцией.

Следовательно, глубокий экономико-политический кризис развития общества промышлен-

ного региона и ключевые его процессы, такие как безработица и интенсивная трудовая миграция населения, выступают активными фактами риска в формировании болезней, связанных с расстройством психики и поведения.

Таблица 3

Сравнительная частота возникновения и распространения болезней среди взрослого населения, связанных с расстройством психики и поведения при различной интенсивности внутрирегиональной трудовой миграции

Показатели интенсивности внутрирегиональной трудовой миграции	Оценочные периоды времени, годы	Общие показатели первичной заболеваемости, случаи/10 000	Общие показатели распространённости заболеваний, случаи/10 000	Показатели первичных случаев аффективных психических расстройств, случаи/10 000
1. Низкая миграция (0,8 чел./1 000)	1975-1978	20,5±1,2	220,5±6,5	0,21±0,02
2. Стабильно преимущественно высокая миграция (30 чел./1 000)	2002-2004	42,0±1,4 t =11,9	519±7,5 t =30,2	1,1±0,1 t =8,9
3. Коэффициент корреляции		r =+0,5	r =+0,27	r =+0,6

ВЫВОДЫ

1. Длительный экономический кризис общества и его ключевые процессы (безработица, трудовая миграция) выступают как острые факторы риска и интенсивные детерминанты болезней, связанных с расстройством психики и поведения, которые увеличиваются более чем в 1,9 раза.

2. Безработица в индустриально-промышленном регионе является сверхсильным фактором риска для психического здоровья взрослого населения и резко (почти в 2 раза) увеличивает частоту возникновения (первичные случаи) и распространения болезней, связанных с расстройством психики и поведения человека, а аффективных психических расстройств в 10 раз.

3. Трудовая миграция населения как неотъемлемый процесс экономического кризиса и безработицы выступает в виде выраженного фактора риска для психического здоровья этой части населения, способствующего росту расстройств психики и поведения людей, втянутых в это динамическое действие.

4. Частота возникновения аффективных психических расстройств может служить индикаторным критерием действенности и значимости для психического здоровья населения экзогенных факторов риска, особенно экономико-демографического вида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер А. Практика и теория индивидуальной психологии / А.Адлер. – М.: Изд-во ин-та психотерапии, 2002. – 224 с.
2. Гриневич Е.Г. Поширеність психопатології і частота антропогенних катастроф в областях України

/ Е.Г. Гриневич, І.В. Лінський // Укр. вісник психоневрології – 2005. – Т.13, вип. 3. – С. 27-29.

3. Стан здоров'я населення України та результати діяльності галузі охорони здоров'я. 2003 р. – К., 2007. – 353 с.



УДК 616.895.8.008.1:615.851.2

**Я.С. Варшавский,
А.Ю. Куликович**

ЭРИКСОНИАНСКАЯ И НЕЙРОЛИНГВИСТИЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ ПСИХОЗА ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (клинический случай)

Ключевые слова: шизофрения,
психоз, психотерапия
Key words: schizophrenia,
psychosis, psychotherapy

Резюме. У статті наведені результати психотерапевтичного впливу на пацієнта з психозом шизофренічного спектру. Такий різновид психотерапії хворого з діагнозом Шизофренія, параноїдна форма, безперервний перебіг, синдром вербального галюцинозу призвів до позитивного результату у вигляді дезактуалізації параноїдної симптоматики, виникнення усвідомлення пацієнтом необхідності психофармакотерапії, подальшого навчання та трудової діяльності, адекватного сприйняття особистого хворобливого стану. Таким чином, такий різновид втручання може бути застосований не лише з реабілітаційною метою, але й безпосередньо з метою терапії психопатологічного стану пацієнтів.

Summary. In the article the results of psychotherapeutic influence on a patient with schizophrenia spectrum psychosis are presented. This type of psychotherapy of patient with diagnosis schizophrenia in paranoic form, continuous course, syndrome of verbal hallucinosis has given a positive result in the form of desactualisation of paranoidic symptomatology, patient's realization of necessity in psychopharmacological treatment as well as necessity in further educating and labour activity, adequate perception of his psychic disease. Thus, this type of interference can be used not only in rehabilitation aims, but also directly with the purpose of therapy of the abnormal psychic state of patients.

В клинической практике психотерапия психозов, в том числе шизофренического спектра, представляется зачастую довольно проблематичной и дискуссионной, поэтому любые положительные попытки в этом направлении заслуживают внимания. Это обусловлено тем, что пациент с психотической личностью «неукоренен в реальности». Особенно это касается больных с длительным течением психических расстройств, с преимущественно психотической симптоматикой, которая носит для больных комфортный характер.

Литературы, посвящённой непосредственно данной теме, крайне мало и, по-сути, вся она сводится к единичным, разрозненным незадокументированным клиническим случаям применения современных западных психотерапевтических подходов либо к исследованиям в области социальной реабилитации больных [4,7].

Так, например, В.Д.Вид, первый в России дипломированный психоаналитик, один из руководителей психоневрологического НИИ им. В.М.Бехтерева, в своей, резюмирующей собственный опыт, книге «Психотерапия шизофрении» отмечает, что обучение способам улучшения психологической защиты от социального стресса, коррекция навыков социального взаимо-

действия и повышение эффективности в общении и проблемно-решающем поведении являются основными терапевтическими целями [2].

В декабре 2009 года в Санкт-Петербурге на состоявшемся тематическом заседании Российской психотерапевтической ассоциации совместно с Бехтеревским психиатрическим обществом, посвящённом психотерапии шизофрении, в качестве приоритетных задач были выделены: предупреждение обострения, компенсация негативной симптоматики и дезактуализация психических переживаний [1]. Также было акцентировано внимание на снижении уровня стрессогенности от микросоциального окружения, адаптации в семье, неформальных контактах, производственных отношениях и т.д.; преодолении социальных последствий заболевания (трудоустройстве), предотвращении изоляции больного в обществе, профилактике явлений госпитализма, формировании комплайенса [5,6].

Как видим, речь идёт об использовании психотерапии в реабилитационных целях, в то время как психотерапия непосредственно психопатологического состояния обходит вниманием компетентных участников, хотя и является неотъемлемой частью процесса, включающего множество методов [7,8,9].

Одним из подобных методов является Эриксоновский подход. Жан Годэн, известный французский психиатр, доктор медицины и психологии, профессор, основатель и руководитель парижского Института Милтона Эриксона, рассматривает Эриксоновский подход как комплекс методов психотерапевтического взаимодействия, при котором, благодаря воздействию терапевта, пациент временно «забывает» о внешнем мире, сохраняя связь с психиатром, при этом приобретая возможность психического переструктурирования [4].

При данном виде психотерапевтического взаимодействия временно снижается критический контроль и - что очень важно - временно снимаются ограничения сознания. Сознание логично, у него есть ограничения. В этом состоянии ограничений нет; здесь возможно то, что сознанию кажется невозможным и нелогичным. Это похоже на то, словно открываешь скобку в своем психическом функционировании, и внутри этой скобки могут осуществиться позитивные изменения. А затем скобка закрывается (после вмешательства), а изменения сохраняются и продолжают действовать. При этом действуют они как бы сами по себе, и это очень эффективно и практично [3].

Итак, как говорил Милтон Эриксон: «Первое, что нужно сделать – это встать рядом...». Поэтому, в представленном нами клиническом случае, подчеркнута важность умения создавать «терапевтическое пространство» или т.н. раппорт с больным, тем самым давая ему возможность максимального раскрытия своих болезненных переживаний в беседе с врачом, что уже, в свою очередь, позволило предельно глубоко понять и ощутить психопатологическую суть, а затем и эффективно помочь.

На примере данного клинического случая показано изучение изменения психопатологической структуры личности больного в условиях шизофренического процесса вследствие нейролингвистического воздействия (в русле применения Эриксоновского подхода) как аспекта психотерапевтического взаимодействия.

Пациент Ш.М.А., 25 лет. Находился на лечении в КУ «ДКПБ» ДОС с 21.10.2009 по 21.04.2010г. С диагнозом: шизофрения, параноидная форма, непрерывное течение. Синдром вербального галлюциноза. Ремиссия «В» на фоне выраженного смешанного типа дефекта.

Анамнез жизни

Наследственность психическими заболеваниями неотягощена.

Беременность и роды матери протекали в соответствии с физиологической нормой.

Когда пациенту было 4 года, отец ушел из семьи, контакт с семьей больше не поддерживался. О дальнейшей судьбе отца сведений нет. С 5 лет воспитывался матерью и отчимом. Отношения с отчимом складывались неблагоприятно, т. к. отчим злоупотреблял алкоголем, в состоянии опьянения становился агрессивным и раздражительным по отношению к матери. Обучение в школе пациент начал в возрасте 7 лет. Предметы давались легко, учился на «отлично», проявлял усердие в учебе. Во время учебы в школе участвовал в спортивных соревнованиях по легкой атлетике и плаванию, принимал участие в олимпиадах по географии, биологии, физике, химии, математике. Неоднократно занимал призовые места. С одноклассниками был в хороших отношениях, не конфликтовал, был общительным. Закончил девять классов с аттестатом «на отлично». В 2001 году, по настоянию матери, поступил в Верхнеднепровский аграрный техникум на специальность «Бухгалтерский учет». Как сообщает сам исследуемый: «Учился хорошо, но не был доволен качеством образования. Уровень сокурсников был гораздо ниже моего, и преподавание предметов было рассчитано на низкий уровень знаний». Закончил обучение в техникуме в 2004 году. В армии не служил в связи с психическим заболеванием.

После окончания техникума с 2004 года по 2007 год обучался в Аграрном политехническом институте по специальности «Бухгалтерский учет». После окончания института работал менеджером.

В 2008 году был уволен с должности в связи с тем, что не справлялся со своими функциональными обязанностями.

В апреле 2009 года получил вторую группу инвалидности по психическому заболеванию.

С апреля по июнь 2010 года работал масажистом в гостинице города Верхнеднепровск.

На данный момент работает грузчиком, проживает в отдельной квартире. Основной источник дохода – зарплата больного и пособие по группе инвалидности.

Анамнез заболевания

Впервые психическое состояние изменилось в начале 2002 года во время учебы на первом курсе Аграрного техникума. В это время снизилось настроение, стал заторможенным, раздражительным, вспыльчивым, появились жалобы на трудности запоминания информации, ухудшилась успеваемость. В дальнейшем нарушился сон, даже после длительного сна не было чувства отдыха. Появилась тревога за родных, особенно за мать, стал ощущать подозрительные взгляды

окружающих, появилось ощущение «пустоты в голове». Избегал контакта с одноклассниками, замкнулся, стремился к уединению.

Впервые был госпитализирован в КУ «ДКПБ» ДОО в 2003 году. С 2004 по 2005 гг. неоднократно поступал в КУ «ДКПБ» ДОО с депрессией с деперсонализационными переживаниями и суицидальными мыслями с вышеописанными когнитивными расстройствами. После последнего обострения начало нарастать снижение энергетического потенциала, аутизация, и с 2007 года – экзотерпация процесса в виде галлюцинаторно-параноидного синдрома с псевдогаллюцинаторными псевдовоспоминаниями, бредовыми переживаниями своей особой судьбы и своего особого предназначения, ощущением того, что «люди от меня чего-то ждут», что он «должен решать судьбы людей». Появился вербальный псевдогаллюциноз – общение с «тонким миром», откуда черпается информация в виде псевдогаллюцинаторных псевдовоспоминаний приятного содержания. Потерял интерес к реальной жизни, «голоса из тонкого мира» стали постоянными, то усиливаясь, то ослабевая. Трудовая деятельность стала невозможной и в 2009 году ему была установлена 2 группа инвалидности. С этого времени стало нарастать крайне отрицательное отношение к лечению, т.к. «голоса» и ощущение своего особого предназначения были приятны. Наросло негативное отношение к матери и врачам, которые «хотят лечить», т.е. избавить его от «приятных переживаний».

Нейролептическая терапия с применением современных антипсихотиков и пролонгированных препаратов оказалась неэффективной, т.к. усиливала сонливость и вялость. Попытки преодолеть резистентность психофармакотерапии с помощью ЭСТ также не дали эффекта.

Психический статус при поступлении: доступен малопродуктивному контакту. Аутопсихическая ориентировка сохранена, аллопсихически ориентирован формально верно. В беседу вступал неохотно, по внешнему побуждению. На вопросы отвечал в плане заданного, не всегда по существу; тихим, слабomodулированным голосом, лаконично. Эмоционально однообразен, уплощен. Мимика, пантомимика обедненные. Внимание труднопереключаемое. Мышление паралогичное, с элементами соскальзывания, аутистичное, разноплановое. Интеллектуально-мнестические функции сохранены. Обманы восприятия отрицал, однако поведением их наличие полностью не исключал: периодически к чему-то прислушивался, мимически реагировал на мнимые стимулы. Высказывал бредовые идеи

обыденных отношений, особого предназначения. Утверждал, что «Я помогаю людям с помощью информации из тонкого мира, в котором живу... я влияю на политику страны мыслями из тонкого мира... когда смотрю телевизор, мне передают информацию, которая нужна мне для влияния на политику, новости подтверждают, что я на нее влияю...». Осознание собственного болезненного состояния отсутствовало. В отделении: держался обособленно, вел себя высокомерно, на замечания медперсонала реагировал с раздражением, избегал контакта с другими пациентами, был безразличен ко всему происходящему. Режим отделения соблюдал.

В ноябре 2009 года в курс лечения было включено психотерапевтическое вмешательство, которое состояло из следующих элементов терапевтической стратегии:

1. Формальное разделение ценностей больного, интегрированных в его бредовое мировосприятие;
2. Выявление и пошаговое, целенаправленное развенчание убеждений, определяющих его бредовое мировосприятие;
3. Постепенное и детализированное пространствование субъективно нового мировосприятия, что проявлялось в изменении убеждений, ценностей и самоидентификации больного в адекватную сторону.

В результате этого вмешательства: больной стал осознавать и отделять от себя болезненные переживания; появилось более адекватное восприятие болезни и необходимости психофармакотерапии. Так, например: при напоминании об элементах его бредовой интерпретации реальности с удивлением комментировал: «Ничего себе! Я во все это верил!? А теперь нет! Это шок для меня!». Появилось осознание необходимости обучения и трудоустройства: если до психотерапии, в связи с болезнью, считал неприемлемым какой-либо труд и учебу, то после – решил окончить курсы массажиста с последующим трудоустройством.

Если учеба оказалась ему под силу, то трудовая деятельность, связанная с необходимостью общения с большим количеством людей, была для него непосильной и вызвала обострение болезненного состояния. Однако это обострение, которое по психопатологическим проявлениям было аналогично предыдущим, не изменило его отношение к необходимости лечения, а также установку на труд. Анализ ситуации совместно с больным позволил остановиться на другом профиле работы, исключающим активное общение. По рекомендации врачей и МСЭК администрация санатория, в котором работал пациент,

перевела его на должность грузчика на пищеблоке, после чего психическое состояние пациента улучшилось и в дальнейшем стабилизировалось.

Таким образом, актуализация латентной психосимптоматики была спровоцирована выбранным им видом трудовой деятельности, в то время как психотерапевтическое вмешательство привело к стойкой ремиссии.

Основываясь на положительных результатах данного клинического случая, можно сделать вывод, что психотерапевтическое вмешательство, в виде нейро-лингвистического воздействия (в русле Эриксоновского подхода), с больными психотического уровня возможно и требует дальнейшего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вартамян М.Е. Современные проблемы психического здоровья: состояние и перспективы / М.Е. Вартамян // Невропатология и психиатрия. -1989. – №10. – С.13.
2. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении / В.Д. Вид. – Санкт-Петербург, 1993. – С.40-43.
3. Гинзбург М.Р. Эриксоновский гипноз: систематический курс / М.Р. Гинзбург, Е.Л. Яковлева. – М., 2008. – С.211-222.
4. Годэн Ж. Новый гипноз: введение в Эриксоновскую гипнотерапию. - М. : Изд-во ин-та психотерапии, 2003. – С.98-103.
5. Кабанов М.М. Очередные задачи на пути развития концепции реабилитации психически больных / М.М. Кабанов // Новое в теории и практике реабилитации психически больных. – Л., 1985. – С.33.
6. Шумаков В.М. Некоторые вопросы психодиагностики и психологической коррекции в системе реабилитационных мероприятий на разных этапах психиатрической помощи (состояние и перспективы) / В.М. Шумаков // Новое в теории и практике реабилитации психически больных.-Л., 1985. – С.107-108.
7. Grinder J., Bandler R. Patterns of the Hypnotic Techniques of Milton H. Erickson. – 2005. – Vol. 1. – P. 77.
8. Short D., Erickson B.A., Erickson Klen, R. Hope & Resiliency: Understanding the Therapeutic Strategies of Milton H Erickson. – 2005. – P.128-141.
9. Milton H. Erickson, Ernest L. Rossi, Sheila I. Rossi. Hypnotic Realities: The Induction of Clinical Hypnosis and Forms of Indirect Suggestion. – 1976. – P.43-45.



613 (092) М. М. ПАРАНЬКО

**ПРОФЕСОР М.М. ПАРАНЬКО
(до 80-річчя від дня народження)**

У жовтні 2011 р. виповнилося 80 років Миколі Михайловичу Паранько – провідному вченому-гігієністу та педагогу, доктору медичних наук, професору, почесному члену Вченої ради Дніпропетровської державної медичної академії.

До лав Дніпропетровського медичного інституту М.М.Паранько прийшов професійно орієнтованим (мав диплом фельдшера) у 1960р. Він закінчує з відзнакою санітарно-гігієнічний факультет і протягом 14 років його наукове і особисте життя пов'язане з Криворізьким НДІ гігієни праці профзахворювань. Почавши працювати у цьому закладі молодшим науковим співробітником, М.М.Паранько стає керівником лабораторії, а потім гігієнічного відділу. У 1965р. він захистив кандидатську, а у 1972р. – докторську дисертації, які присвячені проблемам шуму та вібрації і їх впливу на організм працюючих у гірничорудній промисловості.

Сорокатрирічним, молодим доктором наук М.М.Паранько очолює кафедру загальної гігієни ДДМА і протягом двадцяти трьох років успішно керує колективом, який сформувався з числа випускників санітарно-гігієнічного факультету і активних гуртківців кафедри. Умілий організатор, вимогливий вчитель, талановитий науковець, Микола Михайлович сформував і розвинув новий науковий напрямок кафедри, присвячений проблемам комбінованої та сумісної дії на організм людини фізичних і хімічних факторів довкілля, їх впливу на здоров'я населення.

Під час роботи в академії М.М.Паранько підготував 11 кандидатів наук, доктора медичних наук, опублікував 273 наукових праці, у тому числі: 17 монографій, 10 інформаційних листків; був автором трьох винаходів, 12 раціоналізаторських пропозицій. Під його керівництвом розроблені та затверджені 18 нормативних документів.

*Колектив кафедри загальної гігієни ДЗ «ДМА»
Дніпропетровське обласне відділення наукового товариства гігієністів України*



Микола Михайлович виконував великий обсяг громадської роботи в академії та за її межами: 13 років очолював Центральну методичну комісію нашого вузу, 12 років – комісію з охорони навколишнього середовища Придніпровського наукового центру АН України, 10 років – Дніпропетровське обласне товариство гігієністів та санітарних лікарів, 4 роки був членом експертної комісії ВАК України з профілактичних дисциплін, членом проблемної комісії МОЗ і АМН України “Гігієна праці та профзахворювань”.

За особистий внесок в розвиток гігієнічної науки М.М.Паранько нагороджений медалями “Отличник здравоохранения”, “Відмінник освіти України”, “За доблестный труд”, “Диплом почёта ВДНХ СССР”, диплом “Участник ВДНХ СССР, УССР”, багатьма грамотами МОЗ України, Придніпровського наукового центру НАН України.

В останні роки Микола Михайлович офіційно не працює на кафедрі, але ми не відчуваємо цього: наш вчитель продовжує проводити велику наукову і громадську роботу. Так, протягом 2001-2011 рр. М.М.Паранько підготував та опублікував дев'ять монографій, став автором винаходу. Під його керівництвом захищена докторська дисертація, а ще одна виконується. Микола Михайлович вже п'ять років є ректором Межрегіонального курсового навчально-методичного центру ім. Н. Кручиніної, активно пропагандує гігієнічні знання, перед різними аудиторіями.

Бажаємо чудовій людині, вченому, учителю міцного здоров'я, подальшого творчого натхнення, успіхів в його благородних справах, щастя і благополуччя!

УДК 613(092) ШЕЛЮГ М.Я.

ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА М.Я. ШЕЛЮГА

3 жовтня 2011 року виповнилось 100 років з дня народження знаного українського вченого-гігієніста професора Шелюга Михайла Яковича. У долі цієї непересічної людини, як у краплині води, віддзеркалилась ціла епоха, всі трагічні і щасливі моменти суперечливого та незабутнього ХХ століття.

У родині батька – селянина Якова Петровича Шелюга, окрім Михайла було ще десятеро дітей. Сам Яків Петрович – учасник першої світової та громадянської війн, рано пішов з життя, і на руках у мами – Тетяни Петрівни, залишилось одинадцять дітей, яких ця тендітна жінка змогла самостійно виростити та виховати. Мабуть саме тоді, у селі Березова Рудка на Полтавщині, маленький Мишко побачив і зрозумів, що наполеглива праця, порядність і любов до людей можуть допомогти вирішити найскладніші завдання і є дійсною запорукою успіху у житті. Школу семирічку, під яку у селі віддали колишній панський маєток, Михайло закінчив на тверді п'ятірки. Особливо подобались йому природничі науки, і можливо, через те подальше навчання він продовжив у технікумі землевпорядження та меліорації. З 1930 року Шелюг М.Я. – молодий спеціаліст-меліоратор, бере активну участь у перебудові села, організації праці у створюваних в Україні та Казахстані колективних господарствах. Твердо ставши на власні ноги, Михайло вирішує продовжувати навчання та відтепер і назавжди пов'язує своє життя з медициною. Закінчивши Одеське військово-медичне училище, він стає військовим фельдшером та з 1933 року служить у рядах Червоної армії. Армійське загартування тих років ще не раз стане в нагоді молодому лікарю, особливо в роки Великої Вітчизняної війни. У 1939 році, після строкової армійської служби, Михайло Якович у віці 29 років вступає на нещодавно створений санітарно-гігієнічний факультет Дніпропетровського медичного інсти-



туту. Довгим було те навчання, перерване страшною війною. У серпні 1941 року він був мобілізований до лав Червоної Армії, брав участь у бойових операціях на Південному фронті, захищав Північний Кавказ та визволяв Східну Європу з І-м Українським фронтом.

Повернувшись з війни з бойовими нагородами, контузєю та пораненням, Михайло Якович продовжив наполегливий шлях до своєї мрії – професії санітарного лікаря. У тяжкі післявоєнні роки, без батьківської підтримки, він вчиться та паралельно працює фельдшером на заводі ім. Петровського та у санітарній станції

Красногвардійського р-ну, на практиці засвоюючи матеріали лекцій своїх педагогів. Слід відзначити, що студенту Шелюгу пощастило на вчителів. У студентські роки йому довелося бачити і слухати видатних радянських гігієністів – академіка А.М. Сисіна, академіка О.М. Марзєєва, академіка С.М. Черкінського. Практична робота у студентську пору, майже вісім років, проходила під керівництвом відомого земського лікаря Венарова, який у ті роки очолював обласну санітарну службу. Ще студентом Михайло Якович почав займатись першими науковими дослідженнями, працюючи лаборантом на тодішній кафедрі комунальної гігієни ДМІ. Після закінчення інституту у 1949 році М.Я. Шелюг деякий час працював лікарем з комунальної гігієни обласної СЕС, а невдовзі був обраний за конкурсом на посаду асистента кафедри комунальної гігієни. Молодий вчений вже мав за плечима великий життєвий досвід, непересічну працелюбність, наполегливість у досягненні мети, був добре ерудований у царині хімії та гігієни. У 1956 році під керівництвом академіка О.М. Марзєєва Михайло Якович захистив кандидатську дисертацію, яка була присвячена проблемам питного водопостачання міст Дніпродзержинськ та Дніпропетровськ. У своїй роботі він фактично дав наукове підґрунтя для ре-

алізації проекту водоводу з селища Аули, який і дотепер є найбільшим на Дніпропетровщині.

У 1957 році, отримавши звання доцента, Михайло Якович був обраний на посаду завідуючого кафедрою комунальної гігієни. З цього часу наукові дослідження на кафедрі стали плановими, а з 1960 року сформувався науковий напрямок колективу, присвячений питанням санітарної охорони ґрунту, що на той час був майже нерозвиненим у Радянському Союзі. Багато в чому піонерські дослідження кафедри тих років стали матеріалом для докторської дисертації М.Я. Шелюга, яка була присвячена гігієнічним проблемам забруднення ґрунту підприємствами металургійного комплексу. Науковими опонентами на захисті дисертації виступили найвідоміші вітчизняні гігієністи, автори підручників з гігієни – професори Р.Д. Габович (м. Київ), В.М. Жаботинський (м. Харків) та І.М. Гольштейн (м. Дніпропетровськ). Результати досліджень М.Я. Шелюга несли нове уявлення про гігієнічну науку та санітарну практику в галузі санітарної охорони ґрунту, відкривали пошуки щодо гігієнічного значення промислових відходів, їх ролі у погіршенні санітарних умов крупних індустріальних міст та здоров'ї населення. У співдружності з київською школою

академіка Є.Г. Гончарука колектив кафедри комунальної гігієни ДМІ і особисто професор Шелюг М.Я. стояли на початку гігієнічного нормування екзогенних хімічних речовин у ґрунті в масштабах всього СРСР. Зокрема, кафедрою в ті роки були розроблені та впроваджені ГДК у ґрунті розповсюджених важких металів – марганцю та ванадію.

За роки своєї праці професор Шелюг М.Я. підготував цілу плеяду талановитих вчених-гігієністів, які протягом довгих років викладали у ДМІ та інших медичних інститутах України. Серед них професори Інституту комунальної гігієни ім. О.М. Марзєєва Фомін та Шпиньов, професор ДМІ Е.А. Деркачов, доценти ДМІ П.І. Лакіза, Г.С. Калініченко, Б.Н. Ярошевський, доцент ДНУ О.В. Мельник та багато інших.

Колишні студенти професора Шелюга М.Я., серед яких був і автор цих рядків, з вдячністю та повагою згадують свого вчителя. Лекції Михайла величезного були змістовними та багатими на яскраві приклади з його велетенського практичного досвіду, а його порядність, висока повага до свого предмету та тепла людяність мають бути світлим прикладом для нинішніх викладачів та вчених-гігієністів.

Завідуючий кафедрою гігієни та екології ДЗ «ДМА», д. мед. н. Шевченко О.А.

УДК 80(092) КРИЩЕНКО Т.А.

**ПАМ'ЯТІ ЛІТЕРАТУРНОГО РЕДАКТОРА
НАУКОВОГО ЖУРНАЛУ «МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ»
КАНДИДАТА ФІЛОЛОГІЧНИХ НАУК Т.А. КРИЩЕНКО**

19 жовтня 2011 року на 56 році, після тяжкої тривалої хвороби, пішла з життя літературний редактор журналу «Медичні перспективи», кандидат філологічних наук, старший викладач та завуч кафедри мовної підготовки ДЗ «ДМА» Тетяна Алимівна Крищенко.

Тетяна Алимівна народилась 1 вересня 1956 р. в сім'ї службовців та вчителів. Своє майбутнє професійне покликання Тетяна Алимівна пов'язала з нелегкою працею викладача, чим продовжила славетну традицію своєї родини.

У 1979 році, після закінчення з відзнакою Одеського університету, Тетяна Алимівна розпочинає свою педагогічну діяльність у середній школі. У 1994 році вона була обрана за конкурсом викладачем кафедри іноземних мов Дніпропетровської державної медичної академії.

Життя Тетяни Алимівни – зразок самовідданої праці на непростій ниві педагогіки. Учні та студенти отримували від талановитого викладача глибокі фундаментальні знання з основ російської, української та латинської мов. Тетяні Алимівні була притаманна здатність розвивати у молоді високі духовні якості, формувати почуття людської гідності та патріотизму.

З перших років заснування журналу ДДМА «Медичні перспективи» Тетяна Алимівна, як літературний редактор, з натхненням та любов'ю допомагала його становленню на високий рівень якості та відповідності вимогам сучасності.



Скільки своєчасної, вкрай важливої допомоги, консультацій, підтримки отримали автори наукових статей та дисертанти завдяки Тетяні Алимівні. Для Тетяни Алимівни було притаманне дбайливе та шанобливе ставлення до кожного авторського рядка або слова статті, робота над якою перетворювалась у захоплюючий творчий процес. За 15 років натхненної праці на посаді літературного редактора та заступника керівника ВТК «Редактор» за безпосередньою участю Тетяни Алимівни підготовлено до друку більше

ніж 50 випусків наукового журналу «Медичні перспективи» нашої медичної академії.

Відповідальну редакційну роботу в журналі Тетяна Алимівна вдало поєднувала з власними науковими дослідженнями у філології.

Незважаючи на хворобу, Т.А. Крищенко виконала і у 2010 році захистила дисертацію на тему "Художественный текст в структуре русского толкового словаря" та отримала наукову ступінь кандидата філологічних наук.

Тяжка хвороба передчасно обірвала життя доброї, щирої, чуйної людини, яку любили й поважали за глибоку порядність, інтелігентність, надійність, всебічну ерудицію, високий професіоналізм та життєву мужність.

У ці скорботні дні висловлюємо щире, глибоке співчуття рідним і близьким. Світла пам'ять про Тетяну Алимівну назавжди збережеться в наших серцях.

Головний редактор журналу «Медичні перспективи», академік АМН України Г.В. Дзяк
Редакція журналу «Медичні перспективи»
Кафедра мовної підготовки ДЗ «ДМА»