

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ**MEDICAL PERSPECTIVES****2013 Том XVIII № 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 КВ №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 № 4 від 28.11.2013р.)

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

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних базах даних
РИНЦ (Russian Science Citation Index),
Index Copernicus, ВИНІТИ,
Ulrich's Periodicals Directory

Підписано до друку 24.12.2013р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 7,5.
Зам. № 335. Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**Головний редактор****Г.В. ДЗЯК****Науковий редактор****Т.О. ПЕРЦЕВА**

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан
(куратор розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, 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),
В.П. Стусь (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Фещенко** (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" ДЗ "ДМА"

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2013 Том XVIII № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Шостакович-Корецька Л.Р., Маврутенков В.В., Чергінець А.В., Будаєва І.В., Якуніна О.М., Чикаренко З.О.** Кір (лекція, продовження) 4
- Приходько В.Ю., Микроруло І.Р., Олейник М.В., Кононенко Е.А., Морева Д.Ю., Гоголь О.В., Кашковський Д.О., Лисняк О.А., Лисняк А.І.** Соматоформные расстройства в практике семейного врача часть 2 15
- Воронин К.В., Алале А.М., Алале И.И., Дзюба Ю.Н.** Стратегия диагностики и коррекции влагалищного дисбиоза в плане подготовки беременной к плановому кесареву сечению и профилактике послеродового эндометрита 24
- Нор Н.М.** Підвищення ефективності викладання розділу «Опіки, відмороження, електротравма» з використанням сучасних педагогічних технологій 33

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Дзяк Г.В., Егоров К.Ю., Колесник Э.Л.** Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний 36
- Яковлева Л.М.** Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангіотензинперетворюючого ферменту та рецептора ангіотензину 2 типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу 45
- Кузнецова М.А.** Дисплазія сполучної тканини у хворих з пролапсом мітрального клапана 53
- Залісна Ю.Д.** Клінічні особливості розвитку хронічної ішемії мозку на тлі виражених знижень когнітивних функцій 56
- Колесник О.П., Шевченко А.І., Туманський В.О., Шишкін М.А., Евсєєв А.В.** Зв'язок рівня апоптозу в первинній пухлині хворих на ранніх стадіях недрібноклітинного раку легенів з ефективністю ад'ювантної поліхіміотерапії 61
- Рибченко Л.А., Бичкова Г.М., Скибан Г.В., Клименко С.В.** Порівняння моделей оцінки ризику носійства мутації BRCA1 та BRCA2 у хворих на рак молочної залози 68
- Кипшидзе А.А., Бейнер П.С., Бейнер Н.В.** Биостатистический анализ результатов лечения бактериальных абсцессов печени с использованием малоинвазивных методов и открытых хирургических вмешательств 74
- Кондратьев В.О., Порохня Н.Г., Кунак О.В.** Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у дітей з хронічною ревматичною хворобою серця 79

THEORETICAL MEDICINE

- Shostakovych-Koretsraya L.R., Mavrutenkov V.V., Cherhinets A.V., Budayeva I.V., Yakunina O.M., Chykarenko Z.A.** Measles (lecture, continuing) 4
- Prykhodko V.Yu., Mikropulo I.R., Oleinik M.V., Kononenko E.A., Moreva D.Yu., Gogol O.V., Kashkovskiy D.O., Lisnyak O.A., Lisnyak A.I.** Somatoform disorders in the family doctor's practice 15
- Voronin K.V., Alale A.M., Alale I.I., Dzyba Y.N.** Strategy for diagnosis and correction of vaginal dysbiosis in terms of preparation of pregnant for planned cesarean section and prevention of postpartum endometritis 24
- Nor N.N.** Increasing the efficiency of teaching the topic "Burns, frostbites, electric traumas" by means of modern educational technology 33

CLINICAL MEDICINE

- Dzyak G.V., Yegorov K.Yu., Kolesnik E.L.** Pitavastatin – a new inhibitor of the HMG-CoA reductase: peculiarities of clinical pharmacology and perspectives of its usage in treatment of cardiovascular diseases 36
- Yakovleva L.M.** Gene polymorphism of endothelial NO-synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 in patients with coronary artery disease and type II diabetes 45
- Kuznetsova M.A.** Connective tissue dysplasia in patients with mitral valve prolapse 53
- Zalisna Yu.D.** Clinical features of development of chronic cerebral ischemia against background of pronounced decrease of cognitive functions 56
- Kolesnik O.P., Shevchenko A.I., Tumansky V.O., Shyshkin M.A., Yevseyev A.V.** Link of apoptosis level in the primary tumor at early stages of non-small cell lung cancer with efficacy of adjuvant polychemotherapy 61
- Rybchenko L.A., Bychkova A.M., Skyban G.V., Klymenko S.V.** Comparison of risk assessment models of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier in patients with breast cancer 68
- Kipshidze A.A., Beyner PS, Beyner N.V.** Biostatistical analysis of treatment results of bacterial liver abscesses using minimally invasive techniques and open surgery 74
- Kondratiev V.A., Porokhnya N.H., Kunak Ye.V.** Disturbance of intracardiac hemodynamics in children with chronic rheumatic cardiac disease 79

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2013 Том XVIII № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Денга А.Э. Карієспрофілактическая ефективність терапевтичного комплексу супроводження ортодонтичного лікування дітей з початковим карієсом зубів

85

Denga A.E. Caries preventive efficiency of therapeutic complex accompanying orthodontic treatment of children with initial dental caries

Щербина І.М., Ковач І.В., Дичко Є.Н., Таран О.М. Деякі аспекти патогенезу періодонтиту в дітей

90

Shcherbina I.N., Kovach I.V., Dychko Ye.N., Taran O.M. Some aspects of periodontitis pathogenesis in children

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г. Оцінка сучасного асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України як складова державного соціально-гігієнічного моніторингу

95

Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G. Estimation of modern range of fungicides and scope of their application in agriculture of Ukraine as component of state social and hygienic monitoring

PREVENTIVE MEDICINE

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Лурін І.А., Тітов Г.І., Завалецький В.В., Волошин В.О., Недужа І.Л., Данілевський С.Ю. Сучасні підходи до проведення поглиблених медичних оглядів військовослужбовців Служби Безпеки України

104

Lurin I.A., Titov H.I., Zavaletskyi V.V., Voloshin V.O., Neduzha I.L., Danilevsky S.Yu. Modern approaches to carrying out profound medical examination of servicemen of Security Service of Ukraine

SOCIAL MEDICINE

НАШІ ЮВІЛЯРИ

Снісарь В.І., Десятерик В.І. До 40-річчя заснування факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

108

Snysar V.I., Desyaterik V.I. On the 40th anniversary of the post graduate studies faculty of state establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

OUR HEROES OF THE DAY

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

Пам'яті члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора **Олексія Володимировича Люлька**

115

In commemoration of corresponding member of NAMS of Ukraine doctor of medical sciences, professor **Olexiy Volodymyrovych Lyulko**

Пам'яті професора **Сироти Григорія Іларіоновича** (до 90-річчя від дня народження)

117

In commemoration of professor **Syrota Hrygoriy Ilarionovych**

IN COMMEMORATION OF A SCIENTIST

Нові правила для авторів

119

New rules for the authors

УДК 616.915:378.147.31

Л.Р. Шостакович-Корецька, КІР (лекція, продовження)¹
В.В. Маврутенков,
А.В. Чергінець,
І.В. Будаєва,
О.М. Якуніна,
З.О. Чикаренко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»
кафедра інфекційних хвороб
Дніпропетровськ, 49044, Україна
SI «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine»
Department of infectious diseases
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

Ключові слова: кір, ускладнення, діагностика, терапія, профілактика
Key words: measles, complications, diagnosis, therapy, prophylaxis

Реферат. Корь (лекція, продовження). Шостакович-Корецька Л.Р., Маврутенков В.В., Чергінець А.В., Будаєва І.В., Якуніна О.М., Чикаренко З.А. Во второй части статьи приводится дифференциальный диагноз кори в различные периоды болезни. Обсуждается рутинная и подтверждающая лабораторная диагностика, включая цитологические, серологические и молекулярно-генетические методы. Даны критерии подозрительного, вероятного и подтвержденного случаев кори. Описаны принципы постановки диагноза согласно критериям ВОЗ. Рассмотрены осложнения кори согласно причине (вирусные и бактериальные), по разным системам, а также особенности осложнений у лиц высокого риска. Детально описаны осложнения кори со стороны центральной нервной системы. Подробно описан подход к лечению кори, включая показания для госпитализации, этиотропной терапии, четкие показания для назначения кортикостероидов и иммуноглобулинов, назначение витамина А с дозировками, лечение осложнений, показания для назначения антибиотиков и патогенетическая терапия. Также описано специфическое лечение осложнений со стороны центральной нервной системы. Обсуждаются активная и пассивная профилактика кори, противоэпидемические мероприятия, наблюдение пациентов после перенесенного заболевания и прогноз кори. В списке литературы указан 121 источник, включая статьи кириллицей, латиницей и электронные ресурсы.

Abstract. Measles (lecture, continuing). Shostakovych-Koretsraya L.R., Mavrutenkov V.V., Cherhinets A.V., Budayeva I.V., Yakunina O.M., Chykarenko Z.A. The second part of the article discusses differential diagnosis during different measles periods. Routine and confirmatory laboratory diagnosis, including cytological, serological and molecular genetic methods is outlined. Criteria of suspected, probable and proved diagnosis of measles cases are provided. Principles of diagnosis formulation according to WHO criteria are described. Complications of measles according to cause (viral and bacterial), by different systems and particularities in high risk patients are considered. Complications of measles from central nervous system are described in details. Therapeutic management of measles is described in details, including indications for hospital admission, etiotropic therapy, strict indications for steroids and immunoglobulins prescription, vitamin A in dosages, therapy of complications, indications for antibiotics usage and other pathogenetic therapy. Specific therapy of measles complications from central nervous system is outlined. Active and passive immunization, anti-epidemic activities, patient follow-up after episode of measles and disease prognosis are described. The literature reference list consists of 121 items, including Cyrillic, Latin articles and electronic resources.

Диференціальний діагноз

Диференціальна діагностика кору залежить від періоду захворювання. За визначенням ВООЗ, випадком кору повинне вважатися будь-яке захворювання, яке супроводжується лихоманкою, макуло-папульозним висипом, а також кашлем, ринітом чи кон'юнктивітом [80].

Під час продрому диференційну діагностику проводять з грипом, ГРВІ, особливо аденовірусною інфекцією, позалікарняною пневмонією,

в окремих випадках – дебютом геморагічної лихоманки, рикетсіозом, септиціємією, стоматитом. Опорні симптоми: лихоманка, енантема, кон'юнктивіт, трахеїт.

У стадії розпалу диференціальний діагноз включає великий перелік: вірусні інфекції - краснуха, ентеровіруси, арбовіруси (геморагічні лихоманки, вірус Західного Нілу тощо), інфекційний мононуклеоз, парвовірус В 19 (V хвороба), герпес вірус 6 типу; мікробні інфекції –

¹ – початок лекції див. № 3, Т. XVIII, 2013 р.

вторинний сифіліс, лептоспіроз, ієрсиніоз, синдром токсичного шоку, хвороба Содоку («укус пацюка»), рикетсіози, ерліхіози; імунопатологічні захворювання – синдром Стівена-Джонсона, хвороба Кавасакі, червоний плаский лишай, колагенози [25].

Лабораторна діагностика кору

Діагноз кору, як правило, базується на підставі клініки захворювання. Рутинні клінічні дослідження:

1. **Загальний аналіз крові:** лейкопенія, відносний лімфоцитоз та відносна еозинофілія, нейтропенія, а також помірне прискорення ШОС.

2. **Загальний аналіз сечі** - без суттєвих змін, іноді спостерігаються явища токсичної нефропатії при тяжкому перебігу (протеїнурія, циліндрурія).

3. **Біохімічний аналіз крові:** С - реактивний протеїн та активність прокальцитоніну при відсутності бактеріальних ускладнень нормальні або в 2-3 рази підвищені. Активність аланін-трансамінази, аспартаттрансамінази і креатинфосфокінази в межах норми.

4. **Цитологічне дослідження** (пряма мікроскопія) мазків-відбитків з ротоглотки або харкотиння виявляє типові для кору багатоядерні велетенські клітини Вортена-Фінкельдея, але слід пам'ятати, що в період висипки ці клітини зникають.

5. **Серологічні методи** під час спалахів кору проводяться рідко - при труднощах встановлення діагнозу. При спорадичній захворюваності ці дослідження є обов'язковими для підтвердження діагнозу [65].

Сучасні серологічні дослідження виконуються за допомогою методів імунохімії, частіше - імуноферментного аналізу (ІФА) [46].

При гострій інфекції можуть спостерігатися такі лабораторні ситуації.

Найбільш типова - наявність у крові антитіл класу *Ig M* до вірусу кору, при відсутності специфічних антитіл класу *G*.

Другий варіант, достатньо рідкий - це відсутність у крові хворого під час розпаду будь-яких специфічних антитіл проти кору (так зване «серологічне вікно»). Але через 3 тижні («метод парних сироваток»), як правило, з'являються специфічні *Ig G*.

У деяких регіонах країни до цього часу застосовують «класичні, аглютинаційні» серологічні методи - *РТГА* або *РПГА*, що визначають наявність імунної відповіді організму шляхом наростання титру антитіл у крові в динаміці, через 3 – 4 тижні в 4 та більше разів.

6. **Молекулярно-біологічні дослідження** – це визначення РНК вірусу кору в крові, лікворі, харкотинні або біопсійному матеріалі методом *ПЛР*. За допомогою *ПЛР* визначають також генотип вірусу, що дозволяє дослідити географію спалахів та провести епідеміологічний моніторинг [85].

Принципи формулювання діагнозу корі

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для клінічного визначення випадку кору застосовуються такі уніфіковані критерії [65]:

- будь-який хворий з лихоманкою і поширеною плямисто-папульозною висипкою (але не везикульозною екзантемою) у поєднанні з одним із таких симптомів: кашель, риніт, кон'юнктивіт;

- будь-який хворий, у якого медичний працівник підозрює кір.

Епідеміологічне визначення випадку кору [101]:

- **«Підозрілий»** - випадок гострого захворювання, при якому має місце один або декілька типових клінічних ознак кору.

- **«Вірогідний»** - випадок гострого захворювання, який відповідає стандартному визначенню «кір», і є епідеміологічний контакт з іншими «підозрілими» або «підтвердженими» випадками кору.

- **«Підтверджений»** - це лабораторно підтверджений випадок гострого захворювання, зокрема атипові форми хвороби.

Епідеміологічний зв'язок визначається при безпосередньому контакті пацієнта з хворим, у якого захворювання підтверджене лабораторно і висипка з'явилась за 7-18 днів до виникнення захворювання в контактного.

При спорадичній захворюваності лабораторному обстеженню підлягають всі зареєстровані випадки кору, при виникненні спалахів - перші 3-5 випадків захворювання.

Діагноз кору може бути відмінений при негативних лабораторних дослідженнях. Під непідтвердженим випадком розуміється відсутність специфічних протикорових антитіл класу *M* та антитіл класу *G*, а також відсутність зростання титру антитіл у 3 – 4 рази.

Ускладнення

При кору найбільш часто виникають ускладнення з боку легеневої, нервової, травної систем та ЛОР-органів [31]. Ускладнення можуть бути зумовлені безпосереднім впливом самого вірусу, внаслідок мікробної суперінфекції або розвитку імунопатологічних реакцій [61].

Предикатами ускладнень при захворюванні на кір є наявність у пацієнта: Т-клітинного

імунодефіциту будь-якого походження; аліментарної білкової гіпотрофії; лікування імунодепресантами; вік хворого - менше одного року або старше 20 років життя.

Ускладнення, зумовлені безпосереднім впливом вірусу - це гігантоклітинна інтерстиціальна пневмонія, ларингіт, стоматит, ентероколіт, коліт, кератокон'юнктивіт (у подальшому – сліпота), гепатит, евстахіїт (у подальшому – глухота внаслідок склерозу евстахієвої труби).

Через бактеріальну суперінфекцію можуть виникнути пневмонія, середній ексудативний отит, мастоїдит, нома (анаеробна гангрена м'яких тканин рота). Найбільш частими суперагентами є *S. pneumoniae*, *H. influenzae type b*, *staphylococci*.

Різноманітні ураження центральної нервової системи (частота: 1 на 1000) спостерігаються переважно у підлітків та дорослих, включають: енцефаломієліт, стовбурний енцефаліт та ПСПЄ [64, 69].

Енцефаломієліт з'являється через 2 тижні після появи висипки й характеризується лихоманкою, судомами, порушенням свідомості [40, 45]. Виникає внаслідок перехресної реакції вірусспецифічних антитіл з базисними протейнами мієліну.

На відміну від енцефаломієліту, стовбурний енцефаліт і ПСПЄ виникають через місяці та роки після перенесеного захворювання, і пов'язані з довготривалою персистенцією вірусу в організмі людини. Стовбурний енцефаліт - це тяжке, часто фатальне захворювання, яке виникає у хворих на Т-клітинний імунодефіцит. ПСПЄ виникає у дітей, які перенесли кір у віці до 2 років. Це тяжке захворювання з повільним перебігом, під час якого поступово погіршуються когнітивні та моторні функції і може наступити смерть через 5-15 років після перенесеного кору [50].

ЛІКУВАННЯ

Лікування хворих на кір у більшості випадків здійснюється переважно в домашніх умовах лікарем загальної сімейної практики [10, 67]. Показанням до лікування в шпитальних умовах можуть бути клінічні, епідемічні та соціально-побутові умови. Так, за клінічними ознаками до шпиталю рекомендується направляти:

- Дітей першого року життя,
- Пацієнтів з тяжкими формами кору,
- При наявності ускладнень,
- При перебігу у вигляді мікст-інфекції,
- Пацієнтів з наявністю коморбідних станів (імунодефіцит, системна терапія імунодепресантами, гіпотрофія тощо),
- При утрудненні у визначенні діагнозу.

За епідемічними показаннями до шпиталю направляються хворі, які мешкають у гуртожитках, перебувають на лікуванні в загальних соматичних відділеннях або перебувають на санаторному лікуванні тощо. За умов соціально-побутового характеру до шпиталю спрямовують пацієнтів, яким неможливо налагодити кваліфіковану медичну допомогу вдома, з родин або спільнот з так званих «соціальних маргіналів»: наркомани, релігійні секти, безпритульні тощо.

Як етіотропний засіб лікування в осіб віком від 18 років рекомендується застосовувати рібавірін, показанням до його застосування є тяжкі форми хвороби, превентивно у хворих з імунодефіцитом або при наявності ускладнень – вірусної пневмонії або енцефаліту [12]. Препарат застосовується внутрішньовенно або у вигляді інгаляцій (при пневмонії) у дозі 25-35 мг/кг/добу в два прийоми протягом тижня. У хворих на підгострий коровий енцефаломієліт внутрішньовенне застосування рібавіріну може тривати 2-3 місяці. При лікуванні ПСПЄ є клінічні дослідження, що свідчать про ефективність комбінації внутрішньошлункового введення рекомбінантного альфа-інтерферону в дозі 3 млн МЕ двічі на тиждень в поєднанні із застосуванням ізопринозину або рібавіріну [94, 102, 109]. Тривалість вказаної комбінованої хіміотерапії ПСПЄ залишається нез'ясованою і ґрунтується на клінічних ознаках ефективності лікування хвороби. Окрім того, при тяжких формах кору або вірусної пневмонії в поєднанні з терапією рібавіріном рекомендується призначати гомологічний імуноглобулін для внутрішньовенного застосування в стандартній дозі 400 мг/добу в одне введення, тривалістю до 5 діб [89, 103].

При лікуванні постекзантемного менінгоенцефаліту рекомендується призначення глюкокортикостероїдів, бажано дексаметазону, в дозі 0,15 мг/кг кожні 6 годин внутрішньовенно [11]. Тривалість застосування глюкокортикостероїдів визначається за клінічними ознаками, насамперед за наявністю мозкової коми і «неврологічного дефіциту».

У дітей, які захворіли на кір, особливо при наявності ознак гіпотрофії або супутніх уражень очей (ксерофтальмія), обов'язково призначається вітамін А (ретинол). Призначення вітаміну А у дорослих віршується індивідуально виходячи з конкретної ситуації: перебіг хвороби, наявність аліментарної гіпотрофії, наявність захворювань очей, відсутність протипоказань до застосування надмірних доз препарату, наприклад, вагітність. Рекомендовані ВООЗ дози та тривалість курсу вітаміну А для лікування кору в дітей наведені в таблиці 3.

Дози та тривалість курсу вітаміну А у хворих на кір [20]

Вік дитини	Лікувальна доза та спосіб застосування			
	I-й день	II-й день	у подальшому	спосіб застосування
≤ 6 місяців	50 000 МО	50 000 МО	Додаткова доза через 2-4 тижні при наявності ксерофтальмії	Внутрішньо одноразово
Від 6 до 11 місяців	100000 МО	100000 МО		Внутрішньо одноразово
≥ 12 місяців	200000 МО	200000 МО		Внутрішньо одноразово

Важливим компонентом лікування кору є нутріціативна підтримка хворого. При захворюванні на кір, при відсутності обмежень, пов'язаних з супутною печінковою, нирковою недостатністю або респіраторним дистрес-синдромом, не повинно бути обмежень у калорійності харчування та вмісті протеїнів, особливо тваринного походження [107].

У більшості випадків для підтримки належного водного балансу у хворих на кір достатньо орального прийому звичайної рідини. Показанням до внутрішньовенного введення рідини є тяжкі або ускладнені форми кору та ознаки гіповолемії: спрага, гіпотензія, тахікардія, зниження діурезу та тургору шкіри. Базовим розчином для інфузії є кристалоїди.

Враховуючи, що кір у більшості випадків є самолімітуючим захворюванням, при неускладненому або атиповому перебігу інфекційного процесу потреби в призначенні пацієнтам різного походження імуномодуляторів та інших противірусних засобів немає. Терапія хворих на кір у такому випадку складається з виконання гігієнічних заходів (часте провітрювання приміщень, постільний режим протягом періоду гарячки, гігієнічні заходи стосовно ротової порожнини та очей) та обмеженої кількості ліків. Так, у разі виникнення лихоманки застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, парацетамол, метамізол, у дорослих – ацетилсаліцилова кислота) та фізичні методи зниження температури тіла; при нежиті – судинозвужуючі або гіперосмолярні препарати; при наявності кашлю – муколітики.

Антибактеріальна терапія у хворих на кір призначається виключно при виникненні мікробної суперінфекції і ні в якому разі не повинна застосовуватися як «рутинний» захід.

Профілактика та протиепідемічні заходи

Кір належить до «керованих інфекцій», тому що проти вірусу кору існує високоефективна вакцина, яка містить живий атенуйований вірус. Штам вірусу, якій містить вакцина, залежить від

виробника: Л-16 (Ленінград), Едмонтон або Шварц. Вакцини проти кору виробляються у вигляді моно- та асоційованих вакцин, наприклад, вірусів кору, епідемічного паротиту та краснухи (КПК). Організація імунопрофілактики інфекційних хвороб закріплена на державному рівні Законом «Про захист населення від інфекційних хвороб» [7]. Безпосередня організація імунопрофілактики інфекційних хвороб у державі регламентується Наказом МОЗ України № 595 від 16.09.2011 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів». Згідно з Наказом № 595, усім дітям у віці від 12 місяців, які не мають протипоказань до отримання живих вакцин, призначається щеплення КПК. Ревакцинація КПК вакциною виконується усім дітям у 6 років напередодні вступу до школи. Слід підкреслити, що вживання вітаміну А під час щеплення не має негативного впливу на формування специфічної імунної відповіді [8].

У разі виявлення хворого або спалаху на кір в організованих колективах лікар разом з лікарем-епідеміологом територіальної санітарно-епідеміологічної станції розробляють план протиепідемічних заходів та проводять епідеміологічне розслідування, яке передбачає [35]:

- максимально можливу ізоляцію групи (класу) від іншого колективу на 21 день;
- заборону приймання не щеплених осіб і осіб без довідки про щеплення, про перенесене захворювання на кір на термін карантину;
- установа щоденного медичного нагляду за особами, які знаходились протягом 21 дня у контакті з хворим на кір;
- медогляд осіб, які перебували в контакті з хворим на кір, установа часу спілкування з хворим, а також оцінювання імунного статусу й наявності захворювання на кір в анамнезі;
- вакцинацію контактних осіб у віці від 12 місяців до 30 років, які не хворіли на кір, не щеплені проти кору (не мають документально підтверджених відомостей про щеплення) не

пізніше 72 годин з моменту виявлення першого хворого;

- пацієнтам, яким протипоказано щеплення живими вакцинами: особи з Т-клітинним імунodefіцитом, вагітні, діти першого року життя - у перші 5 днів від початку контакту проводиться пасивна імунізація. Для цього в Україні призначається нормальний імуноглобулін людини внутрішньом'язово в дозі 1,5 – 3 мл залежно від віку та стану здоров'я [75];

- поточна та заключна дезінфекція в осередках інфекції не проводиться.

Диспансерне спостереження

Пацієнти, які переохворіли на неускладнений кір, підлягають спостереженню лікарем загальної

практики (сімейним лікарем, терапевтом або педіатром) протягом місяця, причому додаткових лабораторних або інструментальних досліджень у цьому випадку не потрібно. У разі ускладнень термін та обсяг клініко-лабораторних обстежень регламентується характером патологічних станів, що сформувались внаслідок захворювання на кір. Проведення проби Манту та планової активної імунізації, окрім екстрених випадків, наприклад, профілактики сказу або правця, відкладається терміном на один місяць. Щеплення перехворілих на кір проти кору є не лише неефективним, але й небезпечним.

Прогноз

У разі відсутності ускладнень – сприятливий.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання вакцинопрофілактики інфекційних хвороб у дітей / І.С. Сміян, Л.А. Волянська, І.Л. Горішня, Л.І. Чернишова [та ін.] –Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 144 с.
2. Англо-Український ілюстрований медичний словник Дорланда. В 2-х т. Т.2. – Львів: НАУТІЛУС, 2002. — 2688 с.
3. Анджапаридзе О.Г. Краснуха. Библиотека практического врача / О.Г. Анджапаридзе, Г.И. Червонский. – М.: Медицина, 1975. – 101 с.
4. Арнаутов Г. Д. Медицинская терминология на пяти языках [пер. с болгар. проф. В.В. Завьялова]. – София: Медицина и физкультура, 1964. – 1029 с.
5. Беляева Т.В. Корь / Т.В. Беляева // Тропические болезни: учебник / под ред. Е.П. Шуваловой. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – С. 109 – 119.
6. Болезни плода, новорожденного и ребенка (Нозология, диагностика, патологическая анатомия) / Е.Д. Черствой, Г.И. Кравцова, Г.И. Лазюк, З.Н. Брагина [и др.] – Минск: Вышэйшая школа, 1991. – 477 с.
7. Ведение ребенка с серьезной инфекцией или тяжелыми нарушениями питания. Руководство по уходу в стационарах первого уровня в развивающихся странах. - Geneva: WHO, 2000; ресурс: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_SAN_00.1_rus_pp.1-100.pdf
8. Верховна Рада України; Закон від 06.04.2000 № 1645-III «Про захист населення від інфекційних хвороб»; ресурс: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1645-14>
9. ВОЗ и ЮНИСЕФ объединили свои усилия для борьбы с корью. WHO; режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=376>
10. Говорухина М.В. Серологическая диагностика кори в период элиминации: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / М.В. Говорухина.- Ростов-на-Дону, 2008. - 26 с.; режим доступу: <http://gabrich.ru/files/pdf/gmv.pdf>
11. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск другий / ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України. - К., 2010.
12. Диагностика терапия і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / за ред. М.А. Андрейчина. - 2-ге вид., перероб. і доп. - Львів: Вид-во "Медична газета України", 1996. - 352 с.
13. Ершова И.Б. Корь (клиника и патогенез) / И.Б. Ершова.- Луганск: Изд-во. ЛГУ, 1997.- 286 с.
14. Закстельская Л.Я. Семейство Paramyxoviridae / Л.Я. Закстельская, В.М. Зайдес // Общая и частная вирусология. Руководство / под ред. В.М. Жданова, С.Я. Гайдамовича. В 2-х т. - М.: Медицина, 1982. – Т.1. - С. 205 – 212.
15. Инициатива по борьбе против кори, режим доступу: http://www.who.int/immunization/newsroom/FS_Measles_initiative_RUS.pdf; ВОЗ/ Вопросы здравоохранения. Корь; режим доступу: <http://www.who.int/topics/measles/ru/>
16. Інфекційні хвороби: підручник / за ред. проф. О.А. Голубовської. – К.: Медицина, 2011. – 765 с.
17. Інфекційні хвороби в дітей: підручник / С.О. Крамарьов, О.Б. Надрага, Л. В. Пипа [та ін.]; за ред. проф. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. - К.: ВСВ «Медицина», 2010. - 392 с.
18. Кейт Дж. Д. Секреты лечения детских инфекций / Дж. Д. Кейт, Т.Е. Заутис [пер. с англ.]. – М.: БИНОМ, 2007. – 416 с.
19. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб / М.А. Андрейчин, А.О. Руденко, О.Л. Івахов, М.Д. Чемич. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. - 144 с.
20. Коровий енцефаліт: дискусії та роздуми / В.С. Копча, І.С. Ішук, Є.Ю. Голик, Л.С. Надал [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2012. – № 1. – С. 88 – 92; ресурс: http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/InfKhvor/2012_2/17.pdf
21. Корь. ВОЗ. Европейский региональное бюро; ресурс: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=297488>
22. Корь // Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. В 3 т. – К.: Здоров'я, 2008. – Т.1. – С. 249 – 276.
23. Корь (Morbilli). Руководство по инфекционным болезням у детей / под ред. С.Д. Носова // С.Д. Носов, Л.В. Ливанов.. – М.: Медицина, 1980. – С. 169 -198.

24. Кір / Крамарьов С.О. // Інфекційні хвороби в дітей: підручник / за ред. проф. С.О. Крамарьова. - К.: МОРИОН, 2003. - С. 83 - 93.
25. Крамарев С.О. Кір / С.О. Крамарев // Здоров'є ребенка. - 2006.- № 3(3); ресурс: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-846/article-896/>
26. Крамарев С.О. Кір (клінічна лекція) / С.О. Крамарев // Сімейна медицина. - 2008. - №4. - С. 41-43.
27. Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні // Здоров'я України. - 2007. - № 2 (1). - С 7 - 8; режим доступу: <http://health-ua.com/articles/1600.html>
28. Матеріали до Української медичної термінології / під ред. д-ра медицини М. Галина та проф. О. Корчак-Чепурківського. - К., 1920. - 192 с.
29. Неверов А.А. Изучение генетических свойств вирусов кори и паротита: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / А.А. Неверов. - Кольцово, 2006. - 27 с.
30. Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей: учебник / Н.И. Нисевич, В.Ф. Учайкин. - М.: Медицина, 1990. — 624 с.
31. О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита». Санитарные правила. Роспотребнадзор; ресурс: <http://rosпотребнадзор.ru/document/pravila>
32. Об эпидситуации по кори в странах Европейского региона / Пресс-релиз, Роспотребнадзор, 2011; режим доступу:http://rosпотребнадзор.ru/c/ journal/ view_article_content?groupId=10156&articleId=439739&version=1.0
33. Підсумки науково-практичної конференції з питань додаткової імунізації проти кору та краснухи в Україні // Здоров'я України. - 2009.- № 3 - С. 16; режим доступу: <http://health-ua.com/articles/3429.html>
34. Подолук О.О. Особливості перебігу та характер ускладнень кору у дорослих : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О.О. Подолук. - К., 2009. - 20 с.
35. Про затвердження Інструкції щодо організації епідеміологічного нагляду за кором. Наказ МОЗ України № 188 від 17.05.2005 р.- К.; режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4776>
36. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: Наказ МОЗ України № 354 // 36. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.- К., 2004.- №42.- С. 89-122.
37. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів: Наказ МОЗ України. № 595 від 16.09.2011 р. - К., 2011.
38. Про проведення в Україні додаткової імунізації проти кору та краснухи у 2008 р. Наказ МОЗ України № 213 від 18.04.2008: К.; режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=8123>
39. Распространение генотипа вируса кори в Европейском регионе ВОЗ в 2006 году/ Бюллетень по кори и краснухи ВОЗ, август 2006, режим доступа: <http://data.euro.who.int/cisid>
40. Ролак Л.А. Секреты неврологии / Л.А. Ролак [пер. с англ.]; под ред. проф. О.С. Левина. - М.: Изд-во БИНОМ, 2008. - 584 с.
41. Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция. Женева. ВОЗ; ресурс: http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinalRussianV.pdf
42. Руководство по эпидемиологическому надзору за корь, краснухой и синдромом врожденной краснухи в Европейском регионе, 2010, режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/126422/e93035R.pdf
43. Совместный выпуск новостей Американского общества Красного Креста / ЦББ / Фонда ООН / ЮНИСЕФ / ВОЗ; режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/measles_mdg_20091203/ru/
44. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов / под ред. проф. С.Г. Дзагурова и д.м.н. Ф.Ф. Резепова.- М.: Медицина, 1975. - 223 с.
45. Ураження центральної нервової системи при інфекційних захворюваннях у дітей: навч. посіб. / Л.Р. Шостакович - Корецька, Л.А. Дзяк, І.В. Будаєва, В.В. Маврутенков [та ін.] ; за ред. Л.Р. Шостакович-Корецької, Л.А. Дзяк. - Д.: АРТ-ПРЕС, 2004. - 284 с.
46. Федотов В.П. Дерматовенерология: навч. посіб. / В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.І. Степаненко; за ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдюна, В.І. Степаненка. - Д., К., 2008. - 600 с.
47. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) / А.Ф. Фролов.- Винница: Изд-во Винниц. гос. мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995. - 233 с.
48. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. - СПб.: СОТИС, 2002. - 352 с.
49. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б.Л. Черкасский. - М.: Медицина, 2001. - 560 с.
50. Шоробура М. Вторинні енцефаліти у практиці клініциста / М. Шоробура, Ю. Матвієнко // Медицина світу. - 2012. - №9; ресурс: <http://msvitu.com/archive/2012/september/article-1.php>
51. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005 - 2010 гг. - Женева: ВОЗ, 2005, режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772R.pdf
52. Amy C. Portmore. Parvoviruses (erythema infectiosum, aplastic crisis) / Amy C. Portmore // Principles and Practice of Infectious Diseases/ Ed. by Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.- 4th ed.- N.Y.: Churchill Livingstone, 1995. -Vol. 2. - P. 1439 - 1446.
53. Bannister B.A. Measles (Rubeola) / B.A. Bannister // Infectious Diseases / ed. 2th; ed. J. Cohen. - Mosby, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2004. - P.119 - 122.
54. Becker J. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases / J. Becker, K. L. Winthrop // Current Opinion Rheumatology. - 2010. - Vol. 22. - P. 72 -77.
55. Black F.L. Measles // Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control / Ed. by A.S. Evans,

- R.A. Kaslow. – 4th. - NY.: Plenum Publishing Corporation, 1997 – P. 507 – 531.
56. Bellini W.J. Measles and Rubella viruses / W.J. Bellini, J.P. Icenogle // *Manual of clinical microbiology* / ed. by P.R. Murray, E. Jo Baron, J. H. Jorgensen [et al.]. 9th. - Washington: ASM Press, 2007. – Vol.2. - P. 1378 – 1392.
57. Brodie H.R. Immunization with Live Measles Virus Vaccine / Le J. de L'association medicale canadienne. – 1963. - Vol. 89, N11. - P. 533 -536; режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1921818/pdf/canmedaj01013-0002.pdf>
58. Cann A.J. Principles of Molecular Virology / A.J. Cann. – 4th. - San Diego: Elsevier Academic Press, 2005. – 315 p.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles pneumonitis following M-M-R vaccination of a patient with HIV infection // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*- 1996. - Vol.45.- P. 603.
60. Ciro A. DeQuadres, Measles/ Ciro A. DeQuadres, B.S. Hersh, J.K. Andrus // *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens & Practic* / R.I. Guerrant, D.H. Walker, P.F. Weller. - ed.2th.. - Elsevier, 2004. – P. 578-585.
61. Complications of Measles. Measles (Rubeola). CDC; pecypc: <http://www.cdc.gov/measles/about/complications.html>
62. Controlling Infectious Diseases. Population Bulletin. – 2006. –Vol.61, № 2; режим доступу: <http://www.prb.org/pdf06/61.2infectiousdiseases.pdf>
63. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART / P.F. Belaunzarán-Zamudio , M.L. García-León , R.M. Wong-Chew [et al.] // *Vaccine*. – 2009. – Vol.27, N50. – P.7059 - 7064.
64. Enders G. Paramyxoviruses: Measles virus / G. Enders // *Medical Microbiology*. - ed. 4th; ed. Baron S. - University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.; режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8461/#A3161ht>
65. Exanthematous Viral Diseases. Measles / L. Belazarian, M. E. Lorenzo, N. C. Pace, S. M. Sweeney [et al.] // *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* / K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz [et al.]. - 7th Ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. - McGraw-Hill, 2008. – P. 1851 – 1854.
66. Ferry J.A. Reactive Lymph Nodes and Castleman Disease. Hematopathology / J. A. Ferry; ed. Eric D. Hsi. – ed. 2th. - Elsevier, 2012. – 160 p.
67. Fontaine B. Subacute sclerosing leukoencephalitis. Orphanet, October 2008; pecypc: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=884&Disease_Disease_Search_disease_Group=-van-Bogaert
68. Foster A. Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania / A. Foster, A. Sommer // *Brit. J. Ophthalmology*.- 1987. – Vol.71.- P. 331-343; pecypc: <http://bjo.bmj.com/content/71/5/331.full.pdf>
69. Garg R. K. Subacute sclerosing panencephalitis: Review / R. K. Garg // *Postgrad. Med. J.* – 2002. – Vol.78. – P. 63–70.
70. Gershon Anne. Measles (Rubeola) / Anne Gershon // *Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine*.- ed. 17th -The McGraw-Hill Companies, 2011 – P. 947-952.
71. Gershon A.A. Measles (Rubeola)/ A.A. Gershon // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / ed. by Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.- 6th ed.- N.Y.: Churchill Livingstone, Elsevier Inc., 2007. -Vol. 2.- P. 1519 - 1526.
72. Halsey N. A. Measles virus / N.A. Halsey // *A Practical Guide to Clinical Virology*. – 6th / ed. by I.R. Haaheim, J.R. Patisson, R.S. Whitley. - Wiley, 2002. – P. 97 – 113.
73. HIV-1 infection in Zambian children impairs the development and avidity maturation of measles virus-specific immunoglobulin G after vaccination and infection / N. Nair , W.J. Moss , S. Scott [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. - Vol.200, N7. – P.1031-1038.
74. Joachim's lymph node pathology / By H.L. Joachim, L.J. Medeiros – 4ed.. – N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – P. 97 – 99.
75. Isolation of measles virus at autopsy in case of giant cell pneumonia without rash / J.F. Enders, K. McCarthy, A. Mitus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1959. – Vol.261. – P. 875.
76. Kumar V. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease (+ CD-ROM) / V. Kumar, Abul Abbas, N. Fausto // Saunders Elsevier, 2005. - 1525 p.
77. Lamb R.A. Paramyxoviridae: The viruses and their replication / R.A. Lamb, G.D. Parks // *Field's Virology* / ed. D.M. Knipe, P.M. Howley, D. E. Griffin. – 5th ed. –Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, 2007. - P. 1449 – 1496.
78. Lidar M. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection / Merav Lidar, Pnina Langevitz, and Yehuda Shoenfeld // *IMAJ*. - 2009 – Vol. 9 - P. 558-563; pecypc: <http://www.ima.org.il/imag/ar09sep-10.pdf>
79. Mayo Clinic, Measles; режим доступу: - <http://www.mayoclinic.com/health/measles/DS00331/DSECTION=complications>
80. Measles Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Ed. Second Printing. CDC; pecypc: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
81. Measles mimicking HIV seroconversion syndrome: a case report / M. T. Chatterjee, M. Coleman, G. Brook, D. McCrea // *J. Medical Case Reports*.- 2010.-N4. – P.41- 42; pecypc: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/41>
82. Measles, mumps, and rubella. The Fundamental Eradication Trinity; режим доступу: http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2000/MMR/MeaslesPathogenesis
83. Measles (rubeola). Infectious Diseases Epidemiology & Surveillance. Department of Health. Melbourne, Victoria, Australia; режим доступу: <http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/measles>
84. Measles: Questions and Answers. Information about the disease and vaccines. CDC, 2010; pecypc: <http://www.immunize.org/catg.d/p4209.pdf>
85. Measles Serology. CDC; pecypc: <http://www.cdc.gov/measles/lab-tools/serology.html>

86. Measles—Transmission (Reservoirs of Infection). *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*; режим доступа: http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/diseases/activities/activity5_measles-database2.htm
87. Morbilli. *TheFreeDictionary*; режим доступа: <http://www.thefreedictionary.com/morbilli>
88. New measles virus genotype associated with outbreak, China / Yan Zhang, Zhengrong Ding, Huiling Wang, Liqun Li [et al.] // *Revista Română De Boli Infectioase*. – 2010. – Vol. XIII, N 2. – P. 80 – 83.
89. Oral Ribavirin Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis / J. W. Ogle, P. Toltzis, W. D. Parker [et al.] // *J. Infectious Diseases*. – 1989. – Vol. 159, N 4. – P. 748 – 750.
90. Orenstein J.M. The Warthin-Finkeldey-type giant cell in HIV infection, what is it? / J.M. Orenstein // *Ultrastruct Pathol*. – 1998. – Vol.22, N4. – P. 293-303.
91. Outbreak of measles in Belarus, January-June 2006 / E.O. Samoilovich, M.A. Yermalovich, G.V. Semeko, E.I. Svirchevskaya [et al.] // *Euro Surveill. Week*. [Electronic resource]. – 2006. – Vol. 11, N7.; режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060727.asp#3>. – Date of access: 10.03.2009.
92. Pathorama. Institut für Pathologie. University of Basel; режим доступа: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=3756>
93. Principles of Virology. Vol. 1 / Molecular Biology / S.J. Flint, L.W. Enquist, V.R. Racaniello, F.M. Skalka. – 3th. – Washington: ASM Press, 2009. – 569 p.
94. Rawat K.J. Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) - A Preventable Disaster / K.J. Rawat, V.K. Kulkarni // *Bombay Hospital J.* -2010.- Vol. 52, N 1, – P. 102 – 104.
95. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. Ch.9. Viral Exanthems / ed. R. Rubin, D. Strayer, E. Rubin.- Sixth Edition. – N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – P. 335 – 337.
96. Schneider-Schaulies S., V. ter Meulen. Principles & Practice of Clinical Virology/ ed. by A. J. Zuckermann, J. E. Banatvala, P. D. Griffiths [et al.]. – 6th.– Oxford: UK: Wiley-Blackwell, 2009. – P. 533 – 560.
97. Screening random peptide libraries with SSPE brain-derived recombinant antibodies identifies multiple epitopes in the C-terminal region of the measles virus nucleocapsid protein / G. P. Owens, A. J. Shearer, Xi. Yu, Al. M. Ritchie [et al.] // *J. Virol.* –2006 - Vol.80, N24. – P.1212 -1230.
98. Selina S.P. Measles. режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/966220-overview#aw2aab6b2b5>
99. Severe measles in immunocompromised patients / L.J. Kaplan, R.S. Daum, M. Smaron, C.A. McCarthy // *JAMA*. – 1992. – Vol. 267. – P. 1237 - 1241.
100. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus/ Hironobu Tatsuo, Nobuyuki Ono, Kotaro Tanaka, Yusuke Yanagi // *Nature*. – 2000. – Vol.406. – P. 893-897; режим доступа: <tp://www.nature.com/nature/journal/v406/n6798/full/406893a0.html>
101. Specimens for Measles Virus Isolation or RT-PCR Detection. Measles (Rubeola). CDC; режим доступа: <http://www.cdc.gov/measles/lab-tools/rt-pcr.html>
102. Subacute Sclerosing Panencephalitis: Results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature / C. Campbell, S. Levin, P. Humphreys [et al.] // *BMC Pediatrics* – 2005. – Vol.5, N47, режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/47/>
103. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) associated with congenital measles infection / E. Şimşek, A. Öztürk, C. Yavuz, K. Kocabay // *Turk. J. Pediatr.* - 2005. - N47. – P. 58 - 62.
104. Suringa D.W. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots / D.W. Suringa, L.J. Bank, A.B. Ackerman // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 283, N21. – P. 1139 - 1142.
105. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region. – Copenhagen, WHO, 2009; режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/E93035.pdf
106. Strauss J.H. Viruses and Human Disease / J.H. Strauss, E.G. Strauss. – San Diego, California: Academic Press, 2002. – 383 p.
107. The child, measles and the eye. – Geneva: WHO, 2004; режим доступа: http://www.who.int/immunization_delivery/interventions/ChildMeaslesEyeENG300.pdf
108. The Fifth WHO Global Measles and Rubella laboratory network meeting. Final summary and recommendations. – Geneva: WHO, 2007.; режим доступа: http://www.who.int/immunization_delivery/adc/measles/FIN_AL_Summary_Recs_Global_LabNetmeeting_20Nov07.pdf
109. The Sanford guide to antimicrobial therapy / Ed. 42th. – 2012.
110. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia (2nd ed.). – Geneva: WHO, 1997; режим доступа: <http://www.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml>
111. Warthin-Finkeldey-like cells in benign and malignant lymphoid proliferations / G. Delsol, M. Pradere, J.J. Voigt [et al.] // *Histopathology*. – 1982.- Vol.6, N4. – P. 451 - 465.
112. Warthin-Finkeldey-like giant cells in a patient with systemic lupus erythematosus / K.K. Kubota, J.J. Tamura, H.H. Kurabayashi, T.T. Yanagisawa [et al.]. // *Hum. Pathol.*- 1988.- Vol.19, N11. – P.1358 -1359.
113. White D. O. Medical Virology / D.O. White, F.J. Fenner. – 4th. – San Diego: Academic Press, 1994. – 605p.
114. WHO criteria for measles elimination: a critique with reference to criteria for polio elimination / H. Kelly, M. Riddell, A. Heywood, S. Lambert // *Eurosurveillance, Europe's J. Infect. Diseases Epidemiology, Prevention Control*. – 2009. – Vol. 14, Issue 50, N17 ; режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19445>
115. Yvonne A. Maldonado. Ch 227. Rubeola Virus (Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis) / Yvonne A. Maldonado // *Principles Practice of Pediatric Infectious Diseases*. – 3th ed/ ed. S. S. Long. – Elsevier Inc., 2008. – P. 1122.

REFERENCES

1. Smiyan IS, Volyans'ka LA, Gorishnya IL, Chernishova LI. Current issues of vaccine Infectious Diseases in Children. Ukrmedkniga. 2001:144.
2. English-Ukranskyy Dorland's Illustrated Medical Dictionary. NAUTILUS. 2002;2:2688.
3. Andzhaparidze OG, Chervonskiy GI. Rubella. Virtually doctor Library. Medicine. 1975:101.
4. Arnaudov GD. Medical terminology in five languages. Sofia, Health and Physical Education. 1964:1029.
5. Belyaeva TV. Measles. Tropical diseases: a textbook. «ELBI-Spb». 2004;109-19.
6. Cherstvoy ED, Kravtsova GI, Lazyuk GI, Bragina ZN. Disease of the fetus, newborn and child health (Nosophy, diagnosis, pathological anatomy). High school. 1991;477.
7. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first referral level in developing countries. - Geneva: WHO. 2000. Mode of access: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.1_rus_pp.1-100.pdf
8. Parliament of Ukraine, the Law of 06.04.2000 № 1645-III «On protection of population against infectious diseases». Mode of access: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1645-14>
9. WHO and UNICEF have joined forces to fight measles. WHO. Mode of access: <http://www.anticbiotic.ru/index.php?article=376>
10. Govorukhina MV. Serological diagnosis of measles elimination period: avtoreferativnaya thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2008:26. Mode of access: <http://gabrigh.ru/files/pdf/gmv.pdf>
11. State Form drugs. PE "State Pharmacological Center" Health of Ukraine. 2010;2.
12. Diagnosis treatment and prevention of infectious diseases in clinics. Publishing "Medical Newspaper Ukraine". 1996;2:352.
13. Ershova IB. Measles (clinic and pathogenesis). Publ. LSU. 1997:286.
14. Zakstel'skaya LYa, Zakstel'skaya LYa, Zaydes VM, Zhdanova VM, Gaydamovicha SYa. Family Paramyxoviridae. General and private virology. Guide. Medicine. 1982;1:205-12.
15. Initiative on a fight against a measles. Mode of access: http://www.who.int/immunization/newsroom/FS_Measles_initiative_RUS.pdf; WHO / Questions of health protection. Measles. Mode of access: <http://www.who.int/topics/measles/ru/>
16. Infectious diseases: a textbook. Medicine. 2011:765.
17. Kramar'ov SO, Nadruga OB, Pipa LV. Infectious diseases in children: a textbook.red. VSV «Medicine». 2010;392.
18. Keyt DzhD, Zautis TE. Secrets of Childhood Infections. BINOM. 2007;416.
19. Andreychin MA, Rudenko AO, Ivakhov OL, Chemich MD. Classification of infectious and parasitic diseases. Ukrmedkniga. 2002:144.
20. Kopcha VS, Ishchuk IS, Golik EYu, Nadal LS. Measles's encephalitis: discussion and reflection. Infectious Diseases . 2012;(1):88-92. Mode of access: http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/InfKhvor/2012_2/17.pdf
21. Measles. WHO. The European Regional Office. Mode of access: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=297488>
22. Vozianova ZhI. Measles. Infectious and parasitic diseases. Health. 2008;1:249-76.
23. Nosov SD, Livanov LV. Morbilli. Guidelines for Infectious Diseases in Children. Meditsina. 1980:169-98.
24. Kramar'ov SO. Measles. Infectious diseases in children: a textbook. MORION. 2003:83-93.
25. Kramarev S.O. Measles. «Child health». 2006;3(3). Mode of access: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-846/article-896/>
26. Kramarev SO. Measles (clinical lecture). Family Medicine. 2008;4:41-3.
27. Kramarev SO. Issues of infectious diseases in Ukraine. Health of Ukraine. 2007;2(1)7-8. Mode of access: <http://health-ua.com/articles/1600.html>
28. Galina M, Korchak-Chepurkivs'kogo O. Materials for Ukrainian medical terminology. 1920:192.
29. Neverov AA. Study of the genetic properties of measles and mumps: avtoreferativnaya thesis for the degree of candidate of biological sciences. Kol'tsovo. 2006:27
30. Nisevich NI, Uchaykin VF. Infectious diseases in children: a textbook. Medicine. 1990:624
31. On implementation of the sanitary-epidemiological rules JV 3.1.2952-11 "Prevention of measles, mumps and rubella." Sanitary Regulations. CPS. Mode of access: <http://rospotrebnadzor.ru/documen/pravila>
32. On the epidemic situation of measles in the European Region. Press release, the CPS. 2011. Mode of access: http://rospotrebnadzor.ru/c/journal/view_article_content?groupId=10156&articleId=439739&version=1.0
33. The results of the conference for additional immunization against measles and rubella in Ukraine. Health Urayiny. 2009;3:16. Mode of access: <http://health-ua.com/articles/3429.html>
34. Podolyuk OO. Features of the course and nature of complications of measles in adults: avtoreferativna thesis for the degree of candidate of medical sciences. 2009:20.
35. On Approval of the Regulations on the organization of epidemiological surveillance of measles. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 188 from 17.05.2005 year. Mode of access: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4776>
36. On approval of protocols for diagnosis and treatment of infectious diseases in children: MOH of Ukraine № 354. Collection of policy papers on health 2004;42:89-122.
37. On the order of vaccination in Ukraine and quality control and circulation of medical immunobiological preparations: MOH Ukraine. № 595 from 16.09.2011.
38. Ukraine to hold additional immunization against measles and rubella in 2008 MOH Ukraine № 213 from

- 18.04.2008. Mode of access: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=8123>
39. Motion of the genotype of measles virus in the WHO European Region in 2006. Bulletin of WHO measles and rubella, August 2006. Mode of access: <http://data.euro.who.int/cisid>.
40. Rolak LA. Secrets of neurology. Publ BINOM. 2008:584.
41. WHO Guidelines for the laboratory diagnosis of measles and rubella. The second edition. Geneva. WHO. Mode of access: http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManualFinalRussianV.pdf
42. Guidelines for surveillance of measles, rubella and congenital rubella syndrome in the European Region, 2010. Mode of access: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/126422/e93035R.pdf
43. Joint News Release of the American Red Cross / CDC / UN Foundation / UNICEF / WHO. Mode of access: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/measles_mdg_20091203/ru/
44. Dzagurova SG, Rezepova FF. Guide to the use of bacterial and viral agents. Medicine. 1975:223.
45. Shostakovich - Korets'ka LR, Dzyak LA, Budaeva IV, Mavrutenskoy VV. Central nervous system in infectious diseases in children: a tutorial. 2004;284.
46. Fedotov VP, Dyudyun AD, Stepanenko VI. Dermatovenereology: Tutorial. 2008:600.
47. Frolov AF. Persistence of viruses (The mechanisms and clinical and epidemiological aspects). Publisher Vinnitsa State Medical University. NI Pirogov. 1995:233.
48. Tsinzerling AV, Tsinzerling VA. Modern infection. Pathological anatomy and the pathogenesis Guide. SOTIS. 2002:352.
49. Cherkasskiy BL. Guidance on the general epidemiology. Medicine. 2001;560.
50. Shorobura M, Matvienko Yu. Secondary encephalitis in practice clinician. "World Medicine". 2012;9. Mode of access: <http://msvitu.com/archive/2012/september/article-1.php>
51. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. The Strategic Plan of the European Region of WHO 2005 - 2010 years. WHO., 2005. Mode of access: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772R.pdf
52. Amy C. Portmore. Parvoviruses (erythema infectiosum, aplastic crisis). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. 1995;2(4):1439-46.
53. Bannister BA. Measles (Rubeola). Infectious Diseases. 2004;2:119-122.
54. Becker J, Winthrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. Current Opinion in Rheumatology. 2010;22:72-7.
55. Black FL. Measles. Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control. Plenum Publishing Corporation. 1997;4:507-31.
56. Bellini WJ, Icenogle JP. Measles and Rubella viruses. Manual of clinical microbiology. ASM Press. 2007;2(9):1378-92.
57. Brodie HR. Immunization with Live Measles Virus Vaccine. Le J. de L'association medicale canadienne. 1963;89(11):533-6. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1921818/pdf/canmedaj01013-0002.pdf>
58. Cann AJ. Principles of Molecular Virology. Elsevier Academic Press. 2005;4:315.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles pneumonitis following M-M-R vaccination of a patient with HIV infection. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1996;45:603.
60. DeQuadres CA, Hersh BS, Andrus JK. Measles Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens & Practic. Elsevier, 2004;2:578-85.
61. Complications of Measles. Measles (Rubeola). CDC. Mode of access: <http://www.cdc.gov/measles/about/complications.html>
62. Controlling Infectious Diseases. Population Bulletin. 2006;61(2). Mode of access: <http://www.prb.org/pdf06/61.2infectiousdiseases.pdf>
63. Belauzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. Vaccine. 2009;27(50):7059-64.
64. Enders G. Paramyxoviruses: Measles virus. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996;4. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8461/#A3161ht>
65. Belazarian L, Lorenzo ME, Pace NC, Sweeney SM, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Exanthematous Viral Diseases. Measles. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2008;7:1851-4.
66. Ferry JA. Reactive Lymph Nodes and Castleman Disease. Hematopathology. Elsevier. 2012;2:111-60.
67. Fontaine B. Subacute sclerosing leukoencephalitis. Orphanet, October 2008. Mode of access: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=884&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-van-Bogaert
68. Foster A, Sommer A. Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania. Brit. J. of Ophthalmology. 1987;(71):331-43. Mode of access: <http://bj.o.bmj.com/content/71/5/331.full.pdf>
69. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis: Review. Postgrad. Med. J. 2002;78:63-70.
70. Gershon A. Measles (Rubeola): Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. 17th -The McGraw-Hill Companies. 2011:947-52.
71. Gershon AA, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Measles (Rubeola). Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc. 2007;2(6):1519-26.
72. Halsey NA. Measles virus. A Practical Guide to Clinical Virology. Wiley. 2002;6:97-113.
73. Nair N, Moss WJ, Scott S. HIV-1 infection in Zambian children impairs the development and avidity maturation of measles virus-specific immunoglobulin G after vaccination and infection. 2009;200(7):1031-8.
74. Ioachim HL, Medeiros LJ. Ioachim's lymph node pathology. Lippincott Williams & Wilkins. 2008;4:97-9.
75. Enders JF, McCarthy K, Mitus A. Isolation of measles virus at autopsy in case of giant cell pneumonia without rash. N. Engl. J. Med. 1959;261:875.
76. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease (+ CD-ROM). Saunders Elsevier. 2005:1525.

77. Lamb RA, Parks GD. Paramyxoviridae: The viruses and their replication. *Field's Virology*. Lippincott-Williams&Wilkins. 2007;5:1449-96.
78. Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *IMAJ*. 2009;9:558-63. Mode of access: <http://www.ima.org.il/imag/ar09sep-10.pdf>
79. Mayo Clinic, Measles. Mode of access: <http://www.mayoclinic.com/health/measles/DS00331/DSECTION=complications>
80. Measles Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. *The Pink Book: Course Textbook*. 12th Ed. Second Printing. CDC. Mode of access: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
81. Chatterjee MT, Coleman M, Brook G, McCrea D. Measles mimicking HIV seroconversion syndrome: a case report. *J. of Medical Case Reports*. 2010;4:41-2. Mode of access: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/41>
82. Measles, mumps, and rubella. *The Fundamental Eradication Trinity*. Mode of access: http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2000/MMR/MeaslesPathogenesis
83. Measles (rubeola). *Infectious Diseases Epidemiology & Surveillance*. Department of Health. Melbourne, Victoria, Australia. Mode of access: <http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/measles>
84. Measles: Questions and Answers. Information about the disease and vaccines. CDC, 2010. Mode of access: <http://www.immunize.org/catg.d/p4209.pdf>
85. Measles Serology. CDC. Mode of access: <http://www.cdc.gov/measles/lab-tools/serology.html>
86. Measles—Transmission (Reservoirs of Infection). *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*. Mode of access: http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/diseases/activities/activity5_measles-database2.htm
87. Morbilli. *TheFreeDictionary*. Mode of access: <http://www.thefreedictionary.com/morbilli>
88. Zhang Y, Ding Zh, Wang H, Li L. New measles virus genotype associated with outbreak, China. *Revista Română De Boli Infectioase*. 2010;13(2):80-3.
89. Ogle JW, Toltzis P, Parker WD. Oral Ribavirin Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *J. Infectious Diseases*. 1989;159(4):748-50.
90. Orenstein J.M. The Warthin-Finkeldey-type giant cell in HIV infection, what is it? *Ultrastruct Pathol*. 1998;22(4):293-303.
91. Samoilovich EO, Yermalovich MA, Semeiko GV, Svirchevskaya EI. Outbreak of measles in Belarus, January-June 2006. *Euro Surveill. Week*. 2006;11(7). Mode of access: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060727.asp#3>. – Date of access: 10.03.2009.
92. Pathorama. Institut für Pathologie. University of Basel. Mode of access: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/e/getpic-fra.cfm?id=3756>
93. Flint SJ, Enquist L., Racaniello VR, Skalka FM. *Principles of Virology. Molecular Biology*. ASM Press. 2009;1(3):569.
94. Rawat KJ, Kulkarni VK. Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) - A Preventable Disaster. *Bombay Hospital J*. 2010;52(1):102-4.
95. Rubin R, Strayer D, Rubin E. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins. 2012;6(9):335-7.
96. Schneider-Schaulies S, Meulen V. *Principles & Practice of Clinical Virology*. Wiley-Blackwell. 2009;(6):533-60.
97. Owens GP, Shearer AJ, Yu Xi, Ritchie AIM, Virol J. Screening random peptide libraries with SSPE brain-derived recombinant antibodies identifies multiple epitopes in the C-terminal region of the measles virus nucleocapsid protein. 2006;80(24):1212-30.
98. Selina SP. Measles. Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/966220-overview#aw2aab6b2b5>
99. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992;267:1237-41.
100. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*. 2000;406:893-7. Mode of access: <http://www.nature.com/nature/journal/v406/n6798/full/406893a0.html>
101. Specimens for Measles Virus Isolation or RT-PCR Detection. Measles (Rubeola). CDC. Mode of access: <http://www.cdc.gov/measles/lab-tools/rt-pcr.html>
102. Campbell C, Levin S, Humphreys P. Subacute Sclerosing Panencephalitis: Results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatrics*. 2005;5(47). Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/47/>
103. Şimşek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) associated with congenital measles infection. *Turk. J. Pediatr*. 2005;(47):58-62.
104. Suringa DW, Bank LJ, Ackerman AB. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N. Engl. J. Med*. 1970;283(21):1139-42.
105. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region. Copenhagen, WHO, 2009. Mode of access: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/E93035.pdf
106. Strauss JH, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Academic Press. 2002;383.
107. The child, measles and the eye. – Geneva: WHO. 2004. Mode of access: http://www.who.int/immunization_delivery/interventions/ChildMeaslesEyeENG300.pdf
108. The Fifth WHO Global Measles and Rubella laboratory network meeting. Final summary and recommendations. Geneva, WHO. 2007. Mode of access: http://www.who.int/immunization_adc/measles/FINAL_Summary_Recs_Global_LabNetmeeting_20No_v07.pdf
109. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2012;42.
110. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Geneva: WHO. 1997;2. Mode of access: <http://www.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml>
111. Delsol G, Pradere M, Voigt JJ. Warthin-Finkeldey-like cells in benign and malignant lymphoid proliferations. *Histopathology*. 1982;6(4):451-65.
112. Kubota KK, Tamura JJ, Kurabayashi HH, Yanagisawa TT. Warthin-Finkeldey-like giant cells in a patient with systemic lupus erythematosus. *Hum. Pathol*. 1988;19(11):1358-9.
113. White DO, Fenner FJ. *Medical Virology*. Academic Press. 1994:605.
114. Kelly H, Riddell M, Heywood A, Lambert S. WHO criteria for measles elimination: a critique with reference to criteria for polio elimination. *Eurosurveil-*

lance, Europe's J. on Infectious diseases epidemiology, prevention and control. 2009;14(17):50. Mode of access: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19445>

115. Yvonne A. Maldonado. Ch 227. Rubeola Virus (Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier Inc. 2008;3:1122.



УДК 611.9:616-008:614.253.2-055

**В.Ю. Приходько,
И.Р. Микропуло,
М.В. Олейник,
Е.А. Кононенко,
Д.Ю. Морєва,
О.В. Гоголь,
Д.О. Кашковський,
О.А. Лисняк*,
А.И. Лисняк ***

СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА часть 2

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
кафедра терапии и гериатрии
ул. Дорогожичская, 9, Киев, 04114, Украина
Киевский городской клинический госпиталь инвалидов ВОВ*
National medical academy of postgraduate training named after Shupik P.L.
Department of therapy and geriatrics
Dorogozhickaya str., 9, Kiev, 04114, Ukraine
Kyiv City Clinical Hospital for disabled war veterans
e-mail: prokhodko@ukr.net*

Ключевые слова: соматоформные расстройства, вегетативная дисфункция, анксиолитики, метаболическая терапия

Key words: somatoformic disorders, vegetative dysfunction, metabolic therapy, anxiolytics

Реферат. Соматоформні розлади в практиці сімейного лікаря. Частина 2. Приходько В.Ю., Микропуло І.Р., Олійник М.В., Кононенко Е.А., Морєва Д.Ю., Гоголь О.В., Кашковський Д.О., Лисняк О.А., Лисняк А.І. У другій частині статті, присвяченій проблемі соматоформних розладів, розглядаються іпохондричний розлад, соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи та стійкий соматоформний больовий розлад. Вегетативна дисфункція може спостерігатися як самостійний розлад, а може супроводжувати різні соматичні захворювання, що спотворює і погіршує їх симптоматику. При обстеженні хворих з артеріальною гіпертензією авторами виявлено наявність вегетативної дисфункції у 90% пацієнтів, що корелювало з тривожним розладом за госпітальною шкалою. У клінічній практиці зустрічаються перманентні й пароксизмальні вегетативні розлади. Останні проявляються вегетативними кризами з перевагою симпто-адреналової або вагоінсулярної симптоматики. У статті також розглянуто підходи до лікування вегетативних розладів, обговорюються препарати різних фармакологічних груп. На підставі аналізу літературних даних показано, що небензодіазепіновий анксиолітик адаптол у моно- або комбінованій терапії хворих з соматоформними розладами сприяє швидкій та ефективній редукції психоемоційного та вегетативного компоненту захворювання, не обмежуючи працездатність і активність пацієнтів.

Abstract. Somatoform disorders in the family doctor's practice. Prykhdoko V.Yu., Mikropulo I.R., Oleinik M.V., Kononenko E.A., Moreva D.Yu., Gogol O.V., Kashkovskiy D.O., Lisnyak O.A., Lisnyak A.I. In the second part of the article devoted to the problem of somatoform disorders, hypochondriacal disorder, somatoform dysfunction of the autonomic nervous system and sustained somatoform pain disorder are reviewed. Vegetative dysfunction can occur as a separate disorder and may be accompanied by a variety of somatic diseases which distorts and exacerbates their symptoms. In patients with arterial hypertension the authors revealed the presence of vegetative dysfunction in 90%, which correlated with an anxiety disorder by the HADS scale. In clinical practice there are permanent and paroxysmal vegetative dysfunctions. The last ones are manifested by vegetative crises with predominance of sympathoadrenal or

vagus-insular symptoms. Approaches to treatment of vegetative disorders and drugs of various pharmacological groups are also discussed in the article. Based on the analysis of published data it is shown that non-benzodiazepine anxiolytic drug Adaptol in single or combined therapy in patients with somatoform disorders promotes fast and effective reduction of mental, emotional and vegetative components of the disease, without limiting work performance and activity of patients.

В практике семейного врача, равно как и врачей всех терапевтических специальностей, существенное место занимают соматоформные расстройства – психогенные заболевания, характеризующиеся физическими патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание [7, 27]. Несмотря на яркую клиническую картину (сердцебиение, боли, озноб, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке), у таких больных не обнаруживается никаких органических проявлений, которые можно отнести к известным болезням, а если и наблюдаются минимальные органические изменения, то степень выраженности их не может объяснить имеющуюся симптоматику. При этом больной может иметь очень длительный анамнез общения с медиками, хорошо ориентируется в современных диагностических процедурах, наслышан о новых методах лечения, что делает его критичным и ироничным собеседником и требует от врача не только глубоких научных, но и психологических знаний. Часто врач идет на поводу у пациента с функциональным расстройством, диагностируя у него соматическую патологию и назначая специфическое лечение. По оценкам специалистов, более чем у половины (56,3%) больных с предварительно установленным диагнозом соматической патологии этот диагноз впоследствии пересматривался в пользу функциональных расстройств [13, 14, 15, 16, 22, 23, 27].

В структуре соматоформных расстройств выделяют:

F45.0 Соматизированное расстройство

F45.1 Недифференцированное соматоформное расстройство

F45.2 Ипохондрическое расстройство

F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы

F45.4 Устойчивое соматоформное болезненное расстройство

Первые два состояния мы рассмотрели в первой части нашей работы. Одним из проблемных (с психологической точки зрения) проявлений психосоматической патологии является ипохондрия.

3. *Ипохондрическое расстройство (F45.2 Ипохондрическое расстройство)*. Эти больные не только тягостятся соматическим дискомфортом, но и испытывают страх от наличия у них

еще не найденного опасного заболевания. Характерно монотонное, невыразительное изложение жалоб, подкрепленное обширной медицинской документацией. Нормальные или обыкновенные ощущения и явления часто интерпретируются больными как аномальные и неприятные. Внимание пациента может быть сфокусировано на деятельности или симптомах какой-либо конкретной системы организма. Мы наблюдали пациентов, остро озабоченных тем, что стул не бывает ежедневным, хотя классических признаков запора не наблюдалось. Люди были тщательно обследованы проктологами, имели на руках данные колоноскопии, ирригоскопии, многочисленных анализов и онкотестов, принимали ненужные в данном случае слабительные средства. При этом у больных отмечалась умеренная артериальная гипертензия, дислипидемия и даже характерные «ишемические» изменения на ЭКГ, т. е. состояния, действительно нуждающиеся в лечении. В данных случаях важность «запора» затмила интерес к деятельности сердечно-сосудистой системы. Часто ипохондрический пациент может считать, что помимо основного заболевания существует и дополнительное, и уделяет ему не меньшее внимание. Ипохондрическое расстройство редко впервые проявляется после 50 лет. По данным литературы, болеют одинаково часто мужчины и женщины. Социальное функционирование может быть нарушено, поскольку больные слишком много времени тратят на обследования и консультации различных специалистов, а некоторые очень успешно манипулируют членами семьи и ближайшим окружением.

Диагноз ипохондрического расстройства выставляется при наличии постоянных идей о существовании одного или более тяжелых соматических заболеваний, обуславливающих имеющийся симптом или симптомы. Идеи сохраняются, несмотря на то, что не обнаружено адекватное соматическое объяснение соответствующим жалобам. Отмечается постоянное неверие врачам, пытающимся убедить пациента в отсутствии соматической болезни. В отличие от соматизированного расстройства, для больного более значима идея наличия какого-либо серьезного заболевания, чем имеющиеся симптомы. К развитию ипохондрии чаще всего предполагают определенные особенности личности –

депрессивность, тревожность, мнительность, поэтому у таких пациентов можно диагностировать и тревожно-депрессивную симптоматику.

В современном мире появилась разновидность ипохондрии, именуемая киберхондрией. Киберхондрия (cyberchondria) — психическое расстройство, заключающееся в стремлении к самостоятельной постановке диагноза на основе симптомов заболеваний, описанных на интернет-сайтах (Википедия). Интернет является наиболее полным источником информации, практически не имеющим ограничений (как информационных, так и морально-нравственных). Интернет не следует принципам деонтологии и медицинской этики. Свободный доступ к медицинским знаниям способствует развитию «болезни третьего курса» у всего заинтересованного контингента, но, в отличие от студентов-медиков, за этим третьим курсом не последует четвертый, пятый и шестой (т. е. человек не получит объективной информации о болезни и своем состоянии).

4. *Соматоформная вегетативная дисфункция (F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы)* характеризуется отчетливым вовлечением вегетативной нервной системы и не меняющейся со временем локализацией жалоб. Вегетативная дисфункция встречается почти у 80% взрослых людей [9, 10, 23, 27]. Она может наблюдаться как самостоятельное расстройство, а может сопровождать различные соматические заболевания, что искажает и усугубляет их симптоматику. Вегетативная дисфункция может быть симптомом заболеваний центральной нервной системы, эндокринных болезней, дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника. При обследовании больных с артериальной гипертензией мы выявили наличие вегетативной дисфункции у 90% пациентов, что коррелировало с тревожным расстройством по госпитальной шкале. У больных с вегетативной дисфункцией описано около 150 симптомов и 32 синдрома клинических нарушений.

Жалобы предъявляются больным так, будто они обусловлены физическим расстройством системы или органа, которые в основном или полностью находятся под влиянием вегетативной нервной системы, то есть сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, дыхательной системы и частично мочеполовой. Наиболее часто встречается кардиалгический синдром без четкой иррадиации, возникающий чаще в покое, длящийся сутками, не усиливающийся при физической нагрузке и не реагирующий на прием

кардиотропных препаратов. Больные ярко реагируют на боль, стонут, вскрикивают, вздыхают. Характер боли определить трудно: она давит, пульсирует, булькает, часто усиливается в пред-рассветные часы. Кардиалгии могут сопровождаться сердцебиением (до 120 уд./мин) в покое и повышением артериального давления (до 160/95 мм рт. ст.). В последнем случае гипотензивные средства помогают слабо, зато эффективны транквилизаторы и антидепрессанты. У некоторых больных встречается синдром «возбужденного сердца» (синдром Да Коста), включающий в себя сердцебиение, одышку, усталость и за грудиной боли в покое после эмоциональных нагрузок. Часто больных беспокоит ощущение «кома в горле», который является эквивалентом боли и не поддается коррекции лекарствами. На ЭКГ даже на высоте боли нет изменений, характерных для ишемической болезни сердца. Может отмечаться некоторое уплощение зубца Т.

Вегетативная дисфункция ЖКТ включает дисфагию после психотравмы с болезненными ощущениями за грудиной при глотании. Отличием от органической дисфагии является то, что больному легче глотать твердую пищу, чем жидкую. Гастралгии не связаны с приемом пищи, возникают в разное время суток. Часто отмечаются отрыжка воздухом и икота, которая беспокоит больного в публичных местах. Могут отмечаться хронические запоры или поносы, урчание кишечника.

Вегетативная дисфункция дыхательной системы проявляется ощущением неполноты вдоха, учащенным, поверхностным дыханием, частыми дополнительными вздохами, одышкой на фоне стрессовой ситуации, исчезающей при физической нагрузке или во время сна. Жалобы наблюдаются довольно долго, но при этом жизненная емкость легких остается на достаточно высоких значениях, а признаков легочно-сердечной недостаточности не возникает. Нормальные данные спирографии при таких жалобах — это визитная карточка вегетативной дисфункции. Наряду с псевдоастматической симптоматикой у больных могут отмечаться ларингоспазм и поперхивание, появляющиеся при психотравмирующей ситуации.

Урологическим признаком соматоформной вегетативной дисфункции служит поллакиурия, возникающая чаще при отсутствии возможности пользоваться туалетом, и психогенная задержка мочи в присутствии посторонних. Понятно, что данные лабораторного исследования мочи в обоих случаях совершенно нормальны.

Драматические ситуации могут разыгрываться у больных соматоформными расстройствами с субфебрилитетом и гиперпатией конечностей. Несмотря на нестойкость этой симптоматики, независимость ее от погодных условий, явную связь с провоцирующей психотравмой, таким больным может быть поставлен диагноз активной фазы ревматизма. Учитывая, что специфическое противоревматическое лечение успеха не приносит, больных могут переводить на гормонотерапию со всеми побочными эффектами последней и давать рекомендации, существенно ограничивающие сферу жизнедеятельности человека.

Проявления вегетативной дисфункции можно представить следующим образом:

1). сердечно-сосудистые: кардиалгии, аритмии, одышка, не связанная с физической нагрузкой, гипертензия, гипотензия, лабильность АД, дистальный акроцианоз, сосудистые цефалгии, приливы;

2). респираторные: ощущение нехватки воздуха, одышка, приступы удушья, затрудненное дыхание;

3). гастроинтестинальные: абдоминальные боли, сухость во рту, тошнота, рвота, отрыжка, метеоризм, запоры, поносы, урчание в животе;

4). в сфере терморегуляции: субфебрилитет, периодические ознобы, гипергидроз;

5). вестибулярные: головокружения, неустойчивость;

6). алгические: апоневротические цефалгии, мышечные алгии, артралгии.

Наряду с вялыми хроническими проявлениями вегетативной дисфункции вегетативный синдром может проявляться вегетативными кризами. Кризы имеют соматические проявления, часто принимаемые за сердечно-сосудистые, неврологические или легочные заболевания. Но при этом важной характеристикой их является сопутствующее чувство беспричинной тревоги, внутреннего напряжения, ощущения «натянутого нерва» внутри. Больные могут отмечать безотчетный страх (смерти, тяжелого осложнения), злиться и вести себя неоправданно агрессивно по отношению к окружающим (домашним, медикам). Чаще агрессия и раздражительность сопровождается симпато-адреналовыми кризами, тогда как вагоинсулярные характеризуются слабостью, подавленностью, слезами.

Клиническая характеристика вегетативных кризов

- Симпато-адреналовые кризы
- возбуждение

- тахикардия
- перебои в работе сердца
- повышение АД
- ощущение прилива крови к голове, покраснение лица
- озноб
- тремор
- ощущение внутренней дрожи
- мидриаз
- полиурия, поллакиурия
- одышка в покое (независящая от физической нагрузки)
- урчание в животе
- возможно однократное послабление стула
- Вагоинсулярные кризы
- слабость, вялость, астения
- головокружение
- ощущение дереализации
- тошнота
- обильное слюнотечение
- брадикардия, экстрасистолия
- чувство нехватки воздуха
- желудочно-кишечные дискинезии
- снижение АД

• Смешанные кризы могут сопровождаться как симпато-адреналовой, так и вагоинсулярной симптоматикой.

Вегетативные кризы могут расцениваться больным как гипертензивные. В нашей практике есть немало пациентов (в основном женщин), которые полагают, что в 50-60 лет они остались гипотониками, какими были в молодые годы. А повышение АД до 130-140/80-85 мм рт. ст., сопровождающееся бурной вегетативной симптоматикой – это типичный гипертензивный криз, требующий вмешательства врачей неотложной помощи. Купирование такого криза не проходит без транквилизаторов, а последующая консультация у кардиолога обнаруживает, что АД 140/80 мм рт. ст. – совершенно привычная для пациентки ситуация.

Довольно часто вегетативная дисфункция является спутником астенических расстройств. Астенические расстройства встречаются почти у 50% больных, которые обращаются за помощью к специалистам по внутренней патологии. Астения – это состояние организма, характеризующееся общей слабостью, повышенной утомляемостью, головными болями, головокружениями, снижением работоспособности, частой сменой настроения, вегетативными нарушениями, расстройствами сна, мышечными болями. Следует различать ощущение усталости или утомления и астению. Утомление – это возникающее в норме чувство слабости и вялости, вызванное

физическим усилием и проходящее после отдыха. Астения – всегда патологическая слабость. Это «усталость не от того шага, на котором мы падаем без сил: он только обнаруживает ее» (Сенека). Астения может иметь как органическую (при различных внутренних заболеваниях), так и функциональную природу. Последняя составляет более половины всех случаев астении (до 55%) и связана с психическими расстройствами (невроз, депрессия, ипохондрия, психосоматические расстройства). Для астении характерны физическая и психическая слабость, выраженная и постоянная эмоциональная несдержанность или лабильность, утомляемость, истощаемость, гиперестезия (чрезмерная, болезненная чувствительность к внешним раздражителям, непереносимость шума, яркого света и т. д.) и вегетативные нарушения.

5. *Хроническое соматоформное болевое расстройство (F45.4 Устойчивое соматоформное болевое расстройство).*

Ведущей жалобой является упорная, мучительная, психически угнетающая боль в какой-либо части тела, которая длится не менее 6 месяцев и которую нельзя объяснить физиологическим процессом или соматическим расстройством. Боль невозможно купировать анальгетиками. Наиболее часто встречается мигреноподобное состояние, когда головная боль возникает ночью, усиливается к утру, днем может несколько уменьшиться с периодическими приступообразными усилениями. Точная локализация ее затруднена, не соответствует зонам иннервации черепа. Эффективными в этом случае могут быть только антидепрессанты.

В рамках СР рассматривается и агрипнический синдром (бессонница). Иногда бессонница является единственным проявлением психогенного расстройства. Больные легко засыпают, но продолжительность сна небольшая. Просыпаются от внутреннего толчка, в тревоге, в предутренние часы (3-4 часа утра) и долго не могут заснуть, моделируя трудные ситуации предстоящего дня. Естественно, что отсутствует ощущение насыщения сном, больные жалуются на разбитость, усталость, адинамию. Снотворные препараты эффекта не оказывают, в отличие от антидепрессантов.

Лечение СР обязательно должно сочетать психотерапию и фармакотерапию. У больных с соматоформными расстройствами может назначаться довольно широкий перечень препаратов:

- Транквилизаторы бензодиазепинового ряда;
- Нейролептики (сульпирид – нетипичный нейролептик);

- Анксиолитики (небензодиазепиновые транквилизаторы);
- Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина);
- Ноотропы;
- Препараты белладонны (при вегетативных кризах с вагоинсулярной и смешанной симптоматикой);
- Бета-адреноблокаторы (при симпатoadrenalной симптоматике);
- Растительные препараты (успокоительные, адаптогены);
- Гомеопатические препараты.

Наличие тревоги и депрессии не только ухудшает качество жизни пациентов, но и увеличивает риск кардио-васкулярного события [4, 12]. В рекомендациях ЕОК (2012) по кардио-васкулярной профилактике [21] подчеркивается, что конфликты и хронический стресс в семейной жизни увеличивают сердечно-сосудистый риск в 2,7–4 раза (особенно у женщин). Депрессия ассоциируется с увеличением числа кардио-васкулярных осложнений в 1,9 раза и ухудшает прогноз у таких больных в 2,4 раза. Невозможность выражать свой гнев ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 2,9 раза [21].

Учитывая выраженность тревоги и депрессии у больных с соматоформными расстройствами, антидепрессанты и анксиолитики занимают ведущее место в купировании вегетативной симптоматики.

Довольно популярными в лечении тревожных расстройств являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда (гидазепам). Их ГАМК-ергическое действие способствует существенному уменьшению явлений страха, тревоги, напряжения. Действие препаратов сопровождается противосудорожным, миорелаксирующим и некоторым анальгетическим эффектом. Однако большинству бензодиазепинов присуще явление «поведенческой токсичности»: излишняя седация, сонливость днем, мышечная слабость, нарушение координации, внимания и операторских функций, что существенно ухудшает работоспособность больных, а порой просто делает их нетрудоспособными (водители, диспетчеры). Транквилизаторы не следует принимать более 1 месяца из-за возможности развития лекарственной зависимости. Мы полагаем, что врачам терапевтических специальностей не следует злоупотреблять назначением бензодиазепинов, поскольку эти препараты могут имитировать когнитивную дисфункцию у пожилых, снижать умственную работоспособность у учащихся,

нарушать социальные функции активных, трудоспособных людей.

В связи с возможностью развития привыкания и лекарственной зависимости Согласительная комиссия ВОЗ не рекомендовала применять транквилизаторы бензодиазепинового ряда непрерывно более 2-3 недель [18].

Антидепрессанты из группы СИОЗС (сертралин, пароксетин, циталопрам) также могут назначаться врачами общей практики. Эти препараты дают незначительные побочные реакции, но добиться терапевтического эффекта при их приеме удается нескоро (не ранее, чем через 2 недели приема адекватной дозы). Иногда дозу приходится увеличивать. Кроме того, в ряде случаев антидепрессанты не устраняют ажитацию, непродуктивное возбуждение, хотя и существенно улучшают фон настроения. Антидепрессанты более показаны при преобладании депрессивных расстройств над тревогой и ажитацией. Чаще врачи терапевтических специальностей не берут на себя ответственность назначать эти препараты, считая их прерогативой психиатров.

Гармоничными корректорами тревожно-депрессивных расстройств с преобладанием тревожной симптоматики, сопровождающихся вегетативными проявлениями, являются анксиолитики – психотропные средства, уменьшающие тревогу, эмоциональную напряженность, чувство страха, оказывающие антиневротическое действие. Механизм действия небензодиазепиновых анксиолитиков несколько отличается от такового у бензодиазепинов, что и объясняет особенности их действия. Наиболее назначаемым врачами терапевтических специальностей небензодиазепиновым транквилизатором (анксиолитиком) является адаптол. По химическому строению адаптол близок к метаболитам организма, являясь производным бициклических бисмочевин, что, очевидно, обуславливает отсутствие привыкания к препарату и синдрома отмены. Адаптол улучшает переносимость и уменьшает выраженность побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов и нейролептиков, выступает как «терапия прикрытия» при назначении антидепрессантов (способствует стабилизации терапевтического эффекта, облегчает состояние пациента до момента начала действия антидепрессантов).

Адаптол является антагонистом возбуждающих адренергической и глутаматергической систем в ЦНС. Подавляя излишнее возбуждение, адаптол усиливает активность тормозных серотонин- и ГАМК-ергических систем [2, 3]. За счет этого препарат обладает анксиолитическим

и вегетостабилизирующим эффектом без снотворного и миорелаксирующего действия, без нарушения памяти и концентрации внимания. Поэтому препарат показан больным с тревожно-депрессивными, астеническими состояниями и явлениями вегетативной дисфункции как в монотерапии, так и в комбинации с препаратами различных фармакологических групп. Адаптол инициирует быстрый анксиолитический эффект после приема первой таблетки – «эффект первого приема». Эффективность препарата показана и при хронической головной боли напряжения [17]. По данным авторов, головная боль напряжения была связана с достоверно более высоким уровнем тревожности (по шкале Спилбергера-Ханина), который существенно снизился при лечении адаптолом (на 49%). При этом интенсивность боли уменьшилась на 68%, что достоверно превышает значения группы, не получавшей адаптол. На фоне лечения адаптолом существенно снизились показатели астенизации. Авторы делают вывод о том, что регресс симптоматики при головной боли напряжения во многом определяется коррекцией имеющихся у этих больных эмоциональных расстройств. Стерлин О.В. и соавт. [6] описывают опыт применения адаптола у больных с кардиофобическим синдромом (ведущий симптом – непреодолимый страх смерти от нарушения работы сердца). W.Katon [24] отмечает, что данное патологическое состояние диагностируется у 80% больных общемедицинской практики, обращающихся по поводу болей в области сердца. Авторами [6] показано, что курсовой прием адаптола в дозе 1500 мг в сутки в течение 8 недель способствует уменьшению вегетативной симптоматики у 70% больных, достоверному уменьшению тревожно-депрессивных проявлений и уменьшению интенсивности кардиалгий по визуально-аналоговой шкале с 5,9 до 3,2 балла ($P < 0,01$).

Использование адаптола в комплексной терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией и когнитивными расстройствами [1] позволяет улучшить показатели нейрофизиологического исследования (увеличение амплитуд когнитивных вызванных потенциалов и уменьшение латентных периодов), улучшить качество жизни и снизить показатели ситуационной и личностной тревожности, снижения физической и умственной утомляемости, общей астенизации у больных ДЭ [1, 26].

У медицинских работников, педагогов и работников социальной сферы медико-социальной проблемой является синдром эмоционального выгорания – синдром физического и эмоционального

истощения с развитием отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе, утраты сочувствия к коллегам и клиентам (пациентам) [20, 25]. При интенсивной работе с людьми, конкурентном духе, нацеленности на лидерство синдром эмоционального выгорания может развиваться через 2–4 года работы. Наряду с психотерапевтическим лечением и работой в психологических группах при синдроме эмоционального выгорания может помочь медикаментозная терапия. В работе Чутко Л.С. и соавт. [5] показано, что лечение адаптолом в суточной дозе 1500 мг в течение 2 месяцев молодых людей с синдромом эмоционального выгорания привело к уменьшению симптомов у 70% обследованных. Препарат проявлял активизирующее действие при астении, анксиолитическое - при тревожности, при этом не ухудшал концентрацию внимания и не вызывал привыкания. Таким образом, применение мягкого небензодиазепинового транквилизатора адаптола позволяет увеличить эффективность профессиональной деятельности и улучшить качество жизни работников медицинской и социальной сферы.

В нашей практике адаптол широко применяется у пациентов с соматоформными расстройствами, которые диагностируются как и самостоятельное заболевание, так и на фоне соматической патологии. Адаптол назначается по 500 мг два раза в сутки. Длительность приема – до трех месяцев. В общетерапевтической практике следует учитывать высокую частоту психосоматических расстройств, которые могут отмечаться как у людей без органических поражений сердечно-сосудистой системы, так и усугублять течение любого хронического заболевания.

Назначение симптоматических препаратов метаболического действия также может оказать существенное влияние на выраженность симптоматики у больных с соматической патологией. Так, в исследованиях Смуглова Е.П. и соавт. [19] по применению вазоната на фоне стандартной терапии больных с ИБС было показано достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 50,4%. Применение вазоната в составе комбинированной терапии стабильной стенокардии способствует уменьшению количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на 63,6% и на 47,2% соответственно, уменьшению средней длительности болевой и безболевой ишемии миокарда на 19,2% и на 22,3% соответственно, а также уменьшению суммарной

длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на 70,8% и на 59,0% соответственно, что достоверно указывает на антиишемический эффект этого препарата. Вазонат в составе комбинированной терапии стабильной стенокардии оказывает позитивное действие на метаболизм липидов и приводит к усилению антиоксидантной защиты. Более высокой антиангинальной и антиишемической эффективностью обладает вазонат у больных стабильной стенокардией при более длительном использовании в дозе 1 г/сут – в течение 12 недель.

Вегетокорректирующий эффект вазоната описан Литвиненко Н.В. и соавт. [8]. У больных с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической ишемии мозга препарат достоверно уменьшал частоту головной боли, головокружения, шаткости при ходьбе и астении. В исследовании Погорелова О.В. [11] у больных, перенесших инсульт, пероральный прием 500 мг вазоната в сутки способствовал уменьшению явлений астении и более быстрому восстановлению когнитивных функций и не влиял на уровень АД. Приведенные исследования показывают, что метаболический препарат вазонат позволяет уменьшить явления астении как на фоне хронической ишемии мозга, так и после перенесенной церебро-вазкулярной катастрофы.

ВЫВОДЫ

1. Для верификации диагноза и определения тактики лечения «сложных» терапевтических пациентов с выраженными жалобами и минимумом объективной симптоматики рекомендовано проводить психологическое тестирование (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, тест Ч.Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (оценка личностной и реактивной тревожности) (см. приложение).
2. Врачам общей практики при лечении соматоформных расстройств целесообразно отдавать предпочтение наиболее безопасным и эффективным небензодиазепиновым транквилизаторам. Прием их должен быть длительным (2–3 месяца) с обязательным контролем симптоматики лечащим врачом.
3. Адаптол в моно- или комбинированной терапии способствует быстрой, эффект «первого приема», и эффективной редукции психоэмоционального и вегетативного компонента заболевания, не ограничивая работоспособность и активность пациентов.
4. Учитывая, что соматоформные расстройства проявляются в нарушениях деятельности

сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, в схему терапии СР целесообразно включать препараты метаболического действия. В нашей клинике широко используется препарат вазонат, который оказывает существенное влия-

ние на кардиальные проявления вегетативной дисфункции, устраняет астеническую симптоматику, оказывает легкое вазодилатирующее действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранцевич Е.Р. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии / Е.Р. Баранцевич, О.В. Посохина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 9.
2. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 28-32.
3. Громов Л.А. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы / Л.А. Громов, Е.Т. Дудко // Вестник фармакологии и фармации. – 2003. – № 10.
4. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 24-30.
5. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – 10.
6. Клинико-психологическая характеристика пациентов с кардиофобическим синдромом / О.В. Стерлин, Н.Л. Фролова, Ю.И. Сидорова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 34-36.
7. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування / І.В. Коваленко. – Вінниця: Консоль, 2005. – 32с.
8. Литвиненко Н.В. Влияние препарата «вазонат» на умеренные когнитивные расстройства при хронических нарушениях мозгового кровообращения / Н.В. Литвиненко, И.И. Дельва, М.Ю. Дельва // Укр. вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 1 (66). – С. 22-25.
9. Морозова О.Г. Коррекция вегетативных и тревожных нарушений в практике врача-интерниста / О.Г. Морозова // Новости медицины и фармации. – 2007. – Вып. 215.
10. Неврология для врачей общей практики / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева [и др.]. – М.: Эйдос Медиа, 2001. – 504 с.
11. Погорелов О.В. Оптимізація ноотропної терапії в постінсультному періоді. Вазонат / О.В. Погорелов // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4 (65).
12. Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты / Г.В. Погосова // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 54-57.
13. Подкорытов В.С. Соматоформные расстройства / В.С. Подкорытов, О.И. Серикова // Medicus Amicus. – 2002, №1.
14. Психокardiология / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. – М., 2005. – 778 с.
15. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике / А.Б. Смулевич. – М., 2000. – 160 с.
16. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. – М.: Мед. информ. агенство, 2003. – 432 с.
17. Турсунова К.Б., Применение адаптола у пациентов с хронической цервикогенной головной болью / К.Б. Турсунова, Л.С. Чутко // Журнал неврологии и психиатрии, 2011. – № 7.
18. Успенский Ю.П. Тревожные расстройства и их коррекция в гастроэнтерологической практике / Ю.П. Успенский, Е.В. Балухова // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 8.
19. Эффективность и целесообразность использования вазоната в комплексной терапии ишемической болезни сердца / Е.П. Смуглов, Н.А. Шадчнева, В.Н. Зорин [и др.] // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 3.
20. Burnout syndrome in critical care nursing staff / M.C. Poncet, P. Toullic, L. Papazian [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, N 7. – P. 698-704.
21. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). – 2012.
22. Fukunaga M. Concept of functional somatic syndromes / M. Fukunaga, Y. Nakai // Nippon Rinsho. – 2009. – Vol. 67, N 9. P. 1647-1651.
23. Functional illness in primary care: dysfunction versus disease / N. Williams, C. Wilkinson, N. Stott, D.B. Menkes // BMC Fam Pract. – 2008. – N 9. – P. 30-41.
24. Katon W. Panig disorder and somatization: Review of 55 cases / W. Katon // Am. J. Med. – 1984. – Vol. 77. – P. 101-106.
25. Maslach C. The Maslach Burn-Out Inventory Manual. – 2nd ed. / C. Maslach, S.E. Jackson. – Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1986.
26. Mokina T.V. Use of Adaptol in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Chronic Cerebral Ischemia / T.V. Mokina, E.A. Antipenko, A.V. Gustov // Neuroscience Behavioral Physiology. – 2010. – Vol. 40, Issue 7. – P. 757-759.
27. Salawu F.K. Overview of somatization–diagnosis and management / F.K. Salawu, M.A. Wakil, A. Danburam // Niger. J. Med. – 2009. – Vol. 18, N 4. – P. 349-353.

REFERENCES

1. Barantsevich ER, Posokhina OV. Clinical and neurophysiological study of the effectiveness of ADAPTOL at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurn. Nevrologii i psikiatrii*. 2011;111(9):68-72.
2. Burchins'kiy SG. New aspects in drug therapy of psychosomatic disorders. *Liki*. 2004;5-6:28-32.
3. Gromov LA, Dudka ET. "Typical" and "atypical" tranquilizers. *Vestnik farmakologii i farmatsii*. 2003;10:12-17.
4. Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV. Depressive symptoms worse prognosis in patients with hypertension and coronary heart disease: first results of Russian prospective multicenter study COORDINATE. *Kardiolog*. 2007;10:24-30.
5. Chutko LS, Surushkina SYu et al. Clinical and neurophysiological study of the efficacy of the drug Adaptol in the treatment of emotional burnout. *Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;10.
6. Sterlin OV, Frolova NL, Sidorova YuI, Shcheglova LV, Chutko LS. Clinical and psychological characteristics of patients with cardiophobic syndrome. *Zhurn. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2011;5(4):34-36.
7. Kovalenko IV. Psychosomatic disorders: diagnostics and treatment. *Vinnitsya: Konsol'*. 2005;32.
8. Litvinenko NV, Del'va II, Del'va MYu. The influence of the drug "Vazonat" on mild cognitive impairment in chronic cerebrovascular disorders. *Ukrain's'kiy visnik psikhonevrologii*. 2011;19.1(66):22-25.
9. Morozova OG. Correction of vegetative and anxiety disorders in the practice of internist. *Novosti medit-siny i farmatsii*. 2007;215.
10. Vein AM. *Neurology for General Practitioners*. Eidos Media. 2001;504.
11. Pogorjelov OV. Optimization of neuroprotective therapy in post-stroke period. VAZONAT. *Zhurn. Ukraïns'kiy visnyk psikhonevrologii'*. 2010;4(65):28-31.
12. Pogosova GV. Psycho-emotional disorders in cardiovascular diseases: the therapeutic aspects. *Consilium medicum*. 2006;8(5):54-57.
13. Podkorytov VS, Serikova OI. Somatoform disorders. *Medicus Amicus*. 2002;1.
14. Smulevich AB, Syrkin AL, Drobizhev MYu, Ivanov SV. *Psychocardiology*. – Moscow. 2005;778.
15. Smulevich AB. Depression in general practice. *Moscow*. 2000;160.
16. Smulevich AB. Depression with somatic and psychiatric diseases. *M.: Med. inform. Agenstvo*. 2003;432.
17. Tursunova KB, Chutko LS. Application of ADAPTOL in patients with chronic cervicogenic headache. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011;111(6):68-69.
18. Uspenskiy YuP, Balukova EV. Anxiety disorders and their correction in gastroenterological practice. *Consilium Medicum*. 2008;8(10).
19. Smuglov EP, Shadchneva NA, Zorin VN, Kuznetsov NS, Sakhaltuev AD, Plastun MYu. The efficacy and feasibility of Vazonat in the treatment of coronary heart disease. *Zhurn. Medichni perspektivi*. 2011;3(XVI):64-72.
20. Poncet MC, Toullic P, Papazian L, Kentish-Barnes N, Timsit JF, Rochard F. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):698-704.
21. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).
22. Fukunaga M, Nakai Y. Concept of functional somatic syndromes. *Nippon Rinsho*. 2009;67(9):1647-51.
23. Williams N, Wilkinson C, Stott N, Menkes DB. Functional illness in primary care: dysfunction versus disease. *BMC Fam Pract*. 2008;9:30-41.
24. Katon W. Panic disorder and somatization: Review of 55 cases. *Am J Med* 1984;77:101-6.
25. Maslach C, Jackson SE. *The Maslach Burn-Out Inventory Manual*, 2nd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press 1986.
26. Mokina TV, Antipenko EA., Gustov AV. Use of Adaptol in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Chronic Cerebral Ischemia, *Neuroscience Behavioral Physiology*. 2010;40(7):757-59.
27. Salawu FK, Wakil MA, Danburam A. Overview of somatization–diagnosis and management. *Niger J Med*. 2009;18(4):349-53.



УДК 618.15-008.8-02-08:616-089.888.61:616.9-084

**К.В. Воронин,
А.М. Алале,
И.И. Алале,
Ю.Н. Дзюба**

СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩНОГО ДИСБИОЗА В ПЛАНЕ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННОЙ К ПЛАНОВОМУ КЕСАРЕВУ СЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра акушерства и гинекологии
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Потапов)
пр. Воронцова 29, Днепропетровск, 49000, Украина
SE "Dnipropetrovsk academy Ministry of Health of Ukraine"
department of obstetrics and gynecology
pr. Vorontsova 29, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
alaliomar@yahoo.com

Ключевые слова: вагинальный дисбиоз, плановое кесарево сечение, диагностика, медикаментозная коррекция, профилактика

Key words: vaginal dysbiosis, planned caesarean section, diagnosis, pharmacological therapy, prevention

Реферат. Стратегія діагностики та корекції вагінального дисбіозу в плані підготовки вагітної до планового кесаревого розтину і профілактики післяпологового ендометриту. Воронін К.В., Алале А.М., Алале І.І., Дзюба Ю.М. Розглянуті клінічні особливості піхвового дисбіозу як чинника високого ризику гнійно-септичних ускладнень, особливо у вагітних з виявленим анаеробним вагінальним дисбіозом. Низька ефективність традиційних методів лікування бактеріального дисбіозу, висока частота рецидивів і ризик передчасних пологів диктують необхідність пошуку альтернативних методів лікування бактеріального дисбіозу і профілактики до- і післяпологових ускладнень. Широке впровадження в акушерську практику кесаревого розтину сприяло зниженню перинатальних втрат. Проте з розширенням показань до кесаревого розтину пов'язане збільшення частоти і тяжкості післяпологових гнійно-запальних захворювань. Число гнійно-запальних захворювань як в ранньому післяопераційному періоді, так і у віддалені терміни після кесаревого розтину залишається великим, досягаючи 3,3-54,3%. Післяпологовий період навіть при фізіологічному перебігу, а при наявності факторів ризику особливо, є сприятливим для розвитку інфекційних ускладнень. Практично всі автори виділяють кесарів розтин як значущий фактор ризику розвитку післяпологового ендометриту, оскільки, складаючи всього 10-20% від загального числа пологів, кесарів розтин зумовлює 80% всіх післяпологових ендометритів. Запропоновано діагностичний алгоритм, медикаментозна корекція і профілактика в цього поширеного контингенту хворих.

Abstract. Strategy for diagnosis and correction of vaginal dysbiosis in terms of preparation of pregnant for planned cesarean section and prevention of postpartum endometritis. Voronin K.V., Alale A.M., Alale I.I., Dzyba Y.N. Clinical features of vaginal dysbiosis as a factor in the high risk of septic complications, especially in pregnant women diagnosed with anaerobic vaginal dysbiosis were examined. Low efficiency of the traditional methods of treating bacterial dysbiosis, a high rate of recurrences and the risk of preterm delivery dictate the need to find alternative methods of treatment and prevention of antenatal and post-natal complications. The widespread introduction of caesarean section into obstetric practice contributed to the reduction of perinatal loss. However, together with the expansion of indications for caesarean section, increase in the frequency and severity of post-natal chronic inflammatory diseases is associated. The number of purulent-inflammatory diseases in the early postoperative period and in the long-term period after C-section is large, reaching 3,3-54,3%. Postpartum period, even in physiological course and particularly in the presence of risk factors is favorable for the development of infectious complications. Almost all the authors identify caesarean section as a significant risk factor for postpartum endometritis, since, making only 10 - 20% of the total number of deliveries, cesarean section causes 80% of all postpartum endometritis. We propose a diagnostic algorithm, drug correction and prevention for this common group of patients.

Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде остается актуальной проблемой акушерства [34]. Возникновению гнойно-септических осложнений способствуют

различные нарушения трофического и гормонального характера, а также изменения в количественно-качественных взаимоотношениях между патогенной и условно-патогенной

резидентной микрофлорой половых путей у родильниц [16].

В связи с беременностью в организме женщины происходит ряд изменений, способствующих возникновению воспалительных заболеваний влагалища, которые неблагоприятно влияют на течение беременности, родов и послеродового периода, с последующим развитием гнойно-септических осложнений. При этом очевидна необходимость микробиологического мониторинга у беременных групп высокого инфекционного риска на протяжении всего срока гестации для своевременного выявления и этиотропного лечения вагинальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Это позволит снизить частоту таких осложнений беременности как самопроизвольные выкидыши, плацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела; нарушения периода адаптации новорожденных и послеродового периода у родильниц [23].

Применение методики полимеразной цепной реакции (ПЦР – технологий) дало возможность М.Н. Болдыревой (2010) классифицировать состояния биоценоза не по клиническим и микроскопическим критериям, а по количественному и качественному составу микроорганизмов во влагалищном биотопе [6]. Были выделены формы биоценозов: нормоценоз, дисбаланс 1 степени, дисбаланс 2 степени и классификация дисбалансов в зависимости от этиологической структуры (анаэробный, аэробный и смешанный), что обеспечивает назначение направленной этиотропной терапии.

Международные рандомизированные исследования показали, что метронидазол и клиндамицин (Далацин Ц) - два стандарта, обеспечивающие индивидуальный подход к терапии бактериальных дисбиозов [4, 21]. Американским центром по контролю над заболеваниями рекомендован для лечения клиндамицин [32, 45], как эффективный антианаэробный препарат.

Анализ эффективности применения метронидазола показал, что на современном этапе высока частота рецидивирования БВ у беременных, которая достигала 40-50%, с одновременным увеличением частоты возникновения вагинального кандидоза [21-22].

Заслуживает внимания опыт использования антисептика хлоргексидина (Гексикон) (0,05% раствор и влагалищные свечи) с широким спектром антианаэробной активности.

На фоне применения хлоргексидина не было отмечено снижения количества лактобацилл по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, общее количество *Lactobacillus* spp. достигало титра 10-10 КОЕ / мл в среднем через 12 суток после окончания лечения без применения препаратов зубиотиков. То есть, подтверждено отсутствие влияния местного введения хлоргексидина на микроорганизмы, обеспечивающие колонизационную резистентность.

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 109 КОЕ/мл, которые выделены из дистальных отделов уретры и влагалища здоровых женщин канадскими учеными G. Reid, A.W. Bruce et al., (2001) [46, 48]. 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. Для восстановления здоровой вагинальной микрофлоры и профилактики рецидивов заболевания препарат рекомендуется принимать по 1 капсуле в течение пятнадцати дней.

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 БВ и профилактики дородовых и послеродовых осложнений.

Но несмотря на внедрение в акушерскую практику современных методов диагностики, профилактики и лечения, число послеродовых воспалительных осложнений остается достаточно

высоким (5-26%) и не имеет отчетливой тенденции к снижению [8, 35, 42, 43].

Широкое внедрение в акушерскую практику кесарева сечения (КС) способствовало снижению перинатальных потерь. Однако с расширением показаний к КС связано увеличение частоты и тяжести послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [9, 13, 39, 49]. Несмотря на прогресс в технике операции, применение поперечного разреза в нижнем сегменте матки, совершенствование методик зашивания, профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия, число ГВЗ как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после КС остается большим, достигая 3,3-54,3%, и зависит от уровня инфекционного риска [13, 19, 33, 36].

В структуре ГВЗ послеродовой эндометрит (ПЭ) сохраняет свое лидирующее положение. Удельный вес ПЭ в общей популяции родивших составляет 3-8%, после патологических родов этот показатель возрастает до 10-20%, а среди больных с послеродовыми ГВЗ — более 40% [8-9, 13, 19-20, 34]. Вероятность развития ПЭ после КС возрастает в 5-10 раз по сравнению с самопроизвольными родами, его частота остается стабильно высокой. Так, эндометрит после планового КС развивается в 5-6% случаев, после экстренного — в 22-85% [26, 38].

Эндометрит — начальное локализованное проявление динамически развивающегося септического процесса. Актуальность проблемы ПЭ определяется не только значительной распространенностью, экономическими потерями, но и его возможными осложнениями (несостоятельность швов на матке и генерализация инфекции) [13, 42].

Послеродовой период даже при физиологическом течении, а при наличии факторов риска особенно, является благоприятным для развития инфекционных осложнений. Практически все авторы выделяют КС как значимый фактор риска развития ПЭ, так как, составляя всего 10—20% от общего числа родов, КС обуславливает 80% всех ПЭ; по другим данным — 89,6% [13, 26, 38]. К интраоперационным факторам риска относят экстренность операции, расширение объема операции (миомэктомия, зашивание надрывов краев раны), патологический объем кровопотери, технические погрешности в ходе операции (насильственное выведение головки, нарушение техники наложения швов на матку, неадекватный гемостаз), увеличение продолжительности операции, выведение тела матки в операционную рану, инструментальное удаление

плаценты, предлежание плаценты в рану, проведение операции в условиях резкого истончения нижнего маточного сегмента (полное открытие маточного зева, неполноценный рубец на матке после предшествующих операций, длительное стояние головки в плоскости входа в малый таз), использование реактогенного шовного материала (кетгут, шелк) [13, 38, 44]. Фактором риска является послеоперационный период и связанные с ним значимые факторы — отек, ишемия, деструкция тканей в области шва, наличие микрогематом, инородного шовного материала. Одним из действенных способов профилактики ПЭ является выбор адекватного разреза, именно разреза с минимальной травмой — по Дерфлеру, исключающего образование рваной раны матки и связанные с ней осложнения, в том числе кровоизлияния (основа инфицирования и тромбоза), разрыв тканей нижнего сегмента (иногда с переходом на сосудистые пучки), требующий дополнительного гемостаза и ведущий к репарации в худших условиях [13]. Характерной чертой ПЭ в современных условиях является его полимикробная этиология. Возбудителями ПЭ могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Ведущая роль в этиологии ПЭ принадлежит условно-патогенной микрофлоре, в большинстве случаев (80-90%) ассоциациям аэробных и анаэробных неспорообразующих микроорганизмов, составляющих нормальную микрофлору половых путей у женщин [9, 29]. К потенциально патогенным возбудителям заболеваний относят грамположительные (энтерококки, золотистый и эпидермальный стафилококки, стрептококки групп А, В и др.) и грамотрицательные (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии, синегнойная палочка) аэробные бактерии. Среди облигатно-анаэробных бактерий встречаются бактериоиды, пептококки, пептострептококки, атопобиум, мегасфера и др. Микробные ассоциации обладают более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры, за счет их синергизма [9]. Установлено, что патогенность анаэробов повышается в присутствии факультативно-аэробных микроорганизмов, в частности кишечной палочки. От характера возбудителя также зависит и выраженность клинических проявлений. При легких формах заболевания ассоциации микроорганизмов выявлены у 29,1%, при тяжелых — у 62,5% больных. По данным В.И. Кулакова и соавт. [2], в аспирате из полости матки у рожениц с эндометритом после кесарева сечения в 82,7% наблюдений преобладают неспорообразующие анаэробы и их ассоциации с аэробными

микроорганизмами. Возрастает количество ПЭ, вызванных микроорганизмами, передаваемыми половым путем (хламидии, микоплазмы, вирусы и др.). Следует отметить, что микоплазмы (10%), атопобиум (31%), пептострептококки (10%) и хламидии (2%) вызывают вялотекущие формы заболевания, нередко присоединяясь к первичным возбудителям инфекции [20- 21, 37, 41, 45].

Этиологическая диагностика ПЭ включает в себя оценку клинических признаков заболевания, применение экспресс-диагностических тестов и методов (ДНК-анализ с помощью ПЦР), классического микробиологического исследования содержимого полости матки с обязательным определением степени ее бактериальной обсемененности, цитологического исследования внутриматочного содержимого, а также ультразвуковое исследование [2]. Диагностическим критерием является количество микробных тел более 10^4 КОЕ/мл, свидетельствующее о развитии инфекционного процесса [11, 40].

Клиническая картина ПЭ в настоящее время характеризуется поздней манифестацией, наличием атипичных, стертых форм, которым свойственно несоответствие общей реакции организма и степени тяжести местного патологического процесса [19, 30, 47]. Основными симптомами заболевания зачастую становятся субинволюция матки, гематометра или лохиометра, рассматриваемые не как отдельные нозологические формы, а как эндометрит, протекающий моносимптомно [19, 24].

О.Г. Ковтун, Н.В. Орджоникидзе (2003) в группу факторов риска развития гнойно-воспалительных осложнений относят субинволюцию матки, задержку в ней частей последа и сгустков крови [12].

Полная инволюция матки происходит за 6–8 недель. По мнению А.И. Гус, Т.В. Бабицовой (2004), интенсивность обратной инволюции матки после родов зависит от таких факторов: возраст женщины, масса плода, наличие воспалительных процессов в матке, грудное вскармливание [10].

По данным М.А. Куперта, симптомы послеродового эндометрита во всех случаях выявляются на фоне субинволюции матки [20].

В то же время субинволюция матки, согласно Международной классификации болезней (МКБ X), рассматривается как отдельная нозологическая форма патологического течения послеродового периода.

Находящиеся в полости матки сразу после родов лохии, сгустки крови, остатки некроти-

зированной децидуальной ткани и гравидарной слизистой создают крайне благоприятную среду для размножения микроорганизмов, в особенности анаэробов [15, 42]. Показано, что субинволюция матки и нарушение оттока, а так же застой ее содержимого ведет к увеличению уровня бактериальной обсемененности эндометрия.

В.Д. Усанов в зависимости от гистероскопической картины выделяет две формы первичной субинволюции матки: по типу гематометры и субинволюция на фоне остатков в матке децидуальной ткани [28]. Выявлено, что у 96,2 % пациенток с послеродовым эндометритом заболевание сопровождается субинволюцией. Это дает основание предполагать, что субинволюция матки является ранним признаком начинающегося эндометрита.

В.В. Абрамченко и соавт. (2000) выделяют две формы заболевания: истинная и инфицированная субинволюция матки [1]. Авторы подчеркивают, что при истинной субинволюции самое тщательное обследование не обнаруживает каких-либо признаков инфекции. Для инфицированной субинволюции матки характерны следующие симптомы: повышение температуры, наличие бурых выделений, изменение морфологии крови. Данная форма, по их мнению, является инфекционным послеродовым заболеванием. У рожениц с послеродовой субинволюцией матки весьма часто отмечают повышение температуры, тахикардию, общую слабость, головные боли, положительный тест на С-реактивный белок. В гинекологическом статусе обращают на себя внимание открытие цервикального канала, тестоватая консистенция и болезненность матки, патологический характер лохий, послеродовые язвы.

Большую роль в прогнозировании и диагностике развития инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом периоде ряд авторов отводит бактериологическому исследованию микрофлоры родовых путей [43]. Важность метода для диагностики вторичной субинволюции матки не подлежит сомнению. Полость матки даже после нормальных родов нестерильна и сам факт выделения из нее микрофлоры еще не свидетельствует о ее этиологической роли в воспалительном процессе, поэтому одним из методов является определение микробной обсемененности полости матки. При этом необходима как качественная, так и количественная характеристика микрофлоры. Практически у всех пациенток из полости матки высевается патогенная или условно-патогенная флора. При микроскопии содержимого полости матки у

большинства родильниц (79%) наблюдаются явления воспаления и некроза тканей в полости матки, обнаруживаются остатки децидуальной ткани и/или сгустков крови. Поскольку в современном акушерстве течение ПЭ рассматривается с позиции учения о ране, предложен метод цитологического изучения раневого отделяемого (лохий) из полости матки [19]. При этом используется простой и широко распространенный метод аспирационной биопсии с окраской клеточных элементов по Романовскому или гематоксилином и эозином. Интерпретация результатов исследования аспирационных биоптатов проводится на основании классификации раневого процесса, предложенной М.Ф. Камаевым.

М.А. Куперт и соавт. [20] определяли зависимость результатов цитологического исследования лохий от клинической формы и тяжести течения ПЭ. При манифестных формах ПЭ на 3-5-е сутки пуэрперия выявлялись мазки воспалительного типа с преобладанием лейкоцитов (до 90 в поле зрения), нейтрофилов — до 91,4%, лимфоцитов — 2-4%, моноцитов — 1-2%, макрофагов — 5%. В группе родильниц с тяжелым течением ПЭ деструктивных форм лейкоцитов было больше, чем в группе с легким течением. Цитограммы мазков при стертом течении ПЭ отличались от цитограмм при манифестном течении числом лейкоцитов в поле зрения, их деструктивных форм, а также завершенностью фагоцитоза. После лечения регистрировался регенеративный тип мазков [20]. Таким образом, цитологическое исследование мазков-аспираатов из полости матки является методом контроля и прогнозирования клинического течения острого послеродового эндометрита.

При оперативном родоразрешении цитологическая картина аспирата из полости матки характеризует стадии процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме или с патологическими отклонениями. Так, в первые 3-4 дня послеоперационного периода при физиологическом процессе заживления цитологическая картина аспирата характеризовалась воспалительным типом мазка с преобладанием нейтрофилов до 70-80%, лимфоцитов — 18%, макрофагов и моноцитов — 6-7%. С 5-8-х суток отмечался воспалительно-регенеративный тип мазка с уменьшением количества нейтрофилов до 60-70%, увеличением числа лимфоцитов до 25% и макрофагов с моноцитами и фибробластами до 10-15%. На 9-14-е сутки послеоперационного периода был типичным регенеративный тип мазка, характеризующийся уменьшением числа нейтрофилов до 40-50% и

резким увеличением количества моноцитов и фибробластов. Наличие большего количества нейтрофилов по сравнению с предложенными стандартами в соответствующие сутки послеоперационного периода свидетельствует о патологии процесса регенерации и, предположительно, о заживлении разреза на матке вторичным натяжением.

Классическим методом контроля за послеродовой инволюцией матки является определение высоты стояния ее дна над лоном. К концу 1-х суток дно матки находится на уровне пупка — в 13–16 см над лоном. В последующие дни высота дна матки уменьшается ежедневно на 2 см, и на 5-е сутки оно находится на середине расстояния между лоном и пупком.

В литературе имеется ряд работ, посвященных использованию метода эхографии для исследования матки после родов *per vias naturales* и кесарева сечения, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий при осложненном течении послеродового периода [16]. Подчеркивая очевидную клиническую связь между инволюцией матки и временем, прошедшим после родоразрешения, авторы по-разному оценивают диагностическую ценность используемых биометрических показателей [3, 29].

Жидкость в малом тазу на 6-8-е сутки — признак эндометрита. Гипоэхогенность стенок матки обусловлена отеком прилегающих к эндометрию слоев миометрия [7, 25]. Показатели инволюции матки на 6 сутки после операции кесарева сечения: длина матки составляет $11,716 \pm 0,16$ см; ширина - $9,642 \pm 0,32$ см; переднезадний размер - $5,9763 \pm 0,09$ см. [17]: ширина тела матки - поперечный размер матки от одного трубного угла до другого; длина матки – расстояние от внутреннего зева до дна; переднезадний размер полости матки определяют от одного края миометрия до другого.

В плановом порядке всем женщинам в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная и утеротоническая терапия.

Стандартными показателями, которые предложены европейскими учеными в качестве эталона показателей инволюции матки на 7 сутки считаются следующие: длина - $12,74 \pm 0,18$ см; ширина - $10,85 \pm 0,23$ см; переднезадний размер - $7,22 \pm 0,06$ см. Выраженное снижение показателей васкуляризации миометрия у родильниц с послеродовым эндометритом и гематолохиометрой является следствием экссудативного воспалительного процесса в матке, при котором сдавление сосудистого русла происходит за счет отека окружающей ткани. Полученные данные

свидетельствуют о выраженных дисциркуляторных расстройствах в матке при послеродовом эндометрите. У рожениц после кесарева сечения показатели трехмерной энергетической доплерографии в среднем в 1,5 раза ниже даже при физиологическом течении пуэрперия по сравнению с идентичными показателями после самопроизвольных родов. Роль морфологического исследования последа в диагностике послеродового эндометрита чрезвычайно велика, так как результаты таких исследований позволяют уточнить этиопатогенез имеющейся патологии [17-18].

В современной литературе достаточно много работ, посвященных гистологическому исследованию последа. Их авторы считают, что рожениц с наличием воспалительных изменений в тканях последа необходимо включать в группу повышенного риска возникновения гнойно-септических осложнений. Основными критериями на наличие ВУИ при гистологическом исследовании последа считаются: воспалительные изменения в последе, острая и хроническая плацентарная недостаточность [24].

Далее перечислены основные патологические процессы в последе, взятые за основу формирования патоморфологического диагноза (Глуховец Б.И., 2006 г.):

1) Экссудативные реакции плодных оболочек: париетальный серозный децидуит; серозный хориодецидуит; серозный (гнойный) мембранит;

2) Экссудативные реакции плаценты: лейкоцитарный фибринозный субхориальный интервилузит; сосудистый стромальный хориоамионит; краевой экссудативный плацентит; 3) Экссудативные реакции пуповины: экссудативный сосудистый фуникулит; экссудативный стромальный фуникулит; поверхностный эрозивный фуникулит.

Выраженный влагалищный дисбаланс у беременных с БВ определяет основные патоморфологические изменения последа. Чаще при бакпосеве из влагалища выделены *Gardnerella vaginalis* и *Enterobacteriaceae* и обнаружены признаки восходящей инфекции последа (серозный децидуит, серозный хориоамионит и серозный гнойный мембранит) и субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плановое кесарево сечение представляет высокий фактор риска гнойно-септических осложнений, особенно у беременных с выявленным анаэробным влагалищным дисбиозом. Послеродовый эндометрит, основу которого составляет субинволюция оперированной матки при некоррегированном влагалищном дисбиозе до кесаревого сечения, представляет серьезную опасность прогрессирования инфекции, вплоть до септического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Диагностика и лечение послеродовой субинволюции матки / В.В. Абрамченко, Н.Ф. Маевская // Критические состояния в акушерстве и гинекологии: материалы III Всерос. междисциплинар. науч.-практ. конф. — Петрозаводск, 2005. — С. 28-31.
2. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков, Б.Л.Гуртовой, А.С. Анкирская, А.Г.Антонов // Акушерство и гинекология.- 2004. - № 1. - С. 3-6.
3. Анохова Л.И. Профилактика эндометрита после кесарева сечения методом эндоваскулярного лазерного облучения / Л.И. Анохова, Э.Д.З агородняя, О.Ю. Дашкевич // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума, 11–14 окт. 2005г. — М., 2005. — С. 17-18.
4. 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
5. Бен Саада Нахла. Этиологическая диагностика влагалищного дисбаланса и прогнозирование инфекционных и перинатальных осложнений у беременных с бактериальным вагинозом: автореф.дис.на соискание учен. степени канд. мед. наук /Бен Саада Нахла .- Харьков, 2013.-18с.
6. Болдырева М.Н. "Фемофлор" исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для врачей / М.Н. Болдырева. - М., 2010. - 12с.
7. Возможности использования новых ультразвуковых технологий в диагностике послеродовых осложнений / Л.С. Логутова, Л.И. Титченко, С.В. Новикова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. - 2007. - № 5. - С. 24-30.
8. Диагностика и лечение послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов , Н.Н.Семенов , А.П. Шин // Акушерство и гинекология.- 2001.- № 6.- С. 10 - 14.
9. Гуртовой Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева.- М.: Триада-Х, 2004.- 127с.
10. Гус А.И. Инволюция матки при неосложненном течении пуэрперия / А.И. Гус, Т.В. Бабичева //

Мать и дитя: материалы VI Рос. форума, 12-15 окт. 2004 г.-М., 2004. - С. 62

11. Касабулатов Н.М. Диагностика, лечение и профилактика послеродового эндометрита / Н.М. Касабулатов, Н.В. Орджоникидзе, А.И. Емельянова // *Акушерство и гинекология*. - 2006. - № 5. - С. 58.

12. Ковтун О.Г. Послеродовый эндометрит в современном акушерстве / О.Г. Ковтун, Н.В. Орджоникидзе // *Мать и дитя: материалы V Рос. форума*, 6-10 окт. 2003 г.-М., 2003.-С. 100-101.

13. Краснопольский В.И. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // *Акушерство и гинекология*. - 2007. - № 3. - С. 38-42.

14. Куперт М.А. Эндометрит после родов (группы риска, особенности клиники и диагностики) / М.А. Куперт, П.В. Солодун, А.Ф. Куперт // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. - 2003. - № 4. - С. 42-46.

15. Маевская Н.Ф. Антибиотикотерапия у больных с воспалительными процессами гениталий / Н.Ф. Маевская, В.В. Абрамченко // *Критические состояния в акушерстве и гинекологии: материалы III Всерос. междисциплинар. науч.-практ. конф.*, 23-26 мая 2005 г. — Петрозаводск, 2005. — С. 126-129.

16. Мальцева Л.И. Значение хронической урогенитальной инфекции в развитии аномалий сократительной деятельности матки у женщин / Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова // *Мать и дитя: материалы V Рос. форума*, 6-10 окт. 2003 г. — М., 2003. — С. 133-134.

17. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека / А. П. Милованов. - М., 2006. - 384 с.

18. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнской смертности / А. П. Милованов. - М.: Медицина, 2003. - 76 с.

19. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики / С.В. Новикова, Т.Г. Тареева, А.В. Федотова [и др.] // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. - 2007. - № 5. - С. 56-59.

20. Орджоникидзе Н.В. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения / Н.В. Орджоникидзе, Т.А. Федорова, С.Ж. Данелян // *Акушерство и гинекология*. - 2004. - № 5. - С. 3-5.

21. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство и гинекология» / К.И. Плахова. - М., 2007. - 20 с.

22. 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.

23. Роль микробиологического мониторинга в снижении частоты осложнений беременности / Т.Э. Карапетян, В.В. Муравьева, А.А. Анкирская [и др.] // *Материалы II регионального науч. форума «Мать и дитя»*. - Сочи, 2008. - С. 38-39.

24. Стрижова Н.В. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита / Н.В. Стрижова, А.Н. Кутеко, А.С. Гавриленко // *Акушерство и гинекология*. - 2005. - № 1. - С. 30-34

25. Титченко Ю.П. Современные аспекты ультразвуковой диагностики осложнений в послеродовом периоде / Ю.П. Титченко, Л.С. Логутова, И.В. Климова // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. - 2006. - № 3. - С. 22-25.

26. Тютюнник В.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения / В.Л. Тютюнник, Б.Л. Гуртовой // *Рус. мед. журнал*. - 2002. - № 18. - С. 803—805.

27. 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.

28. Усанов В.Д. Комплексная диагностика и современная терапия некоторых форм патологии матки после родов в профилактике генерализованных форм гнойно-воспалительной инфекции: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / В.Д. Усанов. — Волгоград, 1995. — 25 с.

29. Цыренова Б.Д. Определение ведущих факторов риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений после родов / Б.Д. Цыренова // *Мать и дитя: материалы VII Российского форума*, 11-14 окт. 2005 г. — М., 2005. — С. 136.

30. Шляпников М.Е. Этиотропная терапия послеродового эндометрита / М.Е. Шляпников, К.Н. Арутюнян // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2007. - № 2. - С. 48-53.

31. Эффективность препарата Клиндамина при бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста // Н.В. Башмакова, Б.И. Медведев, И.В. Данышкова [и др.] // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. - 2007. - № 3. - С. 38-42

32. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules / K. Eriksson, B. Carlsson, U. Forsum, P.G. Larsson // *Acta Dermatovenereol.* - 2005. - Vol. 85, N 1. - P. 42-46.

33. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit / M.J. Alfa., D. Robson, M. Davi, [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 35. - S. 101-105.

34. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial / T. Crowley, N. Low, A. Turner [et al.] // *BJOG*. - 2001. - Vol. 108, N 4. - P. 396-402.

35. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis / B. Jacobsson, P. Pemevi, L. Chidekel [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, N 11. — P. 1006-1010.

36. Barbut F. Surgical site infections after cesarean section: results of a five-year prospective surveillance / F. Barbut, B. Carbonne, F. Truchot // *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod.* - 2004. - Vol. 33, N 6. - P. 487-496.

37. Changes in sensitivity patterns to selected antibiotics in *Clostridium difficile* in geriatric in-patients over an 18-month period / L.I. Drummond, J. McCoubrey, D.G. Smith. [et al.] // *J. Med. Microbiol.* - 2003. - Vol. 52. - P. 259-263.

38. Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors / R.M. Hager, A.K. Daltveit, D. Hofoss,

S.T. Nilsen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynec.*- 2004.-Vol. 190,N 2.- P.428—434.

39. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section/ R.F.Lamont, J.D.Sobel, J.P. Kusanovic [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 118, N 2. – P. 193-201.

40. Current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity / M.T .Hecker, D.C.Aron, N.P .Patel. [et al.] // *Arch. Intern. Med.*-2003.- Vol. 163.-P.972-978.

41. Emergence of fluoroquinolone resistance among *Bacteroides speci*/ Y. Golan, L.A. McDermott, N.V. Jacobusetal. [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.*- 2003.- Vol. 52.-P. 208-213.

42. Faro S. Postpartum endometritis/S. Faro // *Clin. Perinatol.* – 2005. – Vol. 32, N 3. – P. 803-814.

43. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis/ L.French // *Curr. Womens Health Rep.* — 2003. — Vol. 3, N 4. — P. 274-279.

44. Giraud-Morin C. Sequence analysis of cfxA2-like /S-lactamases in *Prevotella species*/ C. Giraud-Morin, I.

Madinier, T. Fosse // *J. Antimicrob Chemother.*- 2003.- Vol.51.-P.1293-1296.

45. Koumfns E.H. Bacterial vaginosis / E.H. Koumfns, L.E. Markowitz, V. Hogan // *Clin. Infect. Dis.* - 2002.-Vol. 15, N2. - P. 152-172.

46. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol / G. Reid, A.W. Bruce, N.Fraser [et al.] // Med. Microbiol.* - 2001. - Vol. 30. - P.49-52.

47. Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery / M.J.Dinsmoor, S Gilbert, M.B.Landon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2009. - Vol. 114, N 4. – P. 752--756.

48. Single dose prophylaxis in obstetrics and gynaecological surgeries/ I .Sadique, S.Abid, S. Aleem [et al.] // *Ann. King Edward Med. Univ.* – 2009. –Vol.15, N 4. – P. 176-179.

49. Smaill F.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section / F.M Smaill, G.M. Gyte // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – N 1. *- CD007482.

REFERENCES

1. Abramchenko VV, Maevskaya NF. Diagnosis and treatment of cancer postpartum subinvolution. Critical care in obstetrics and gynecology: Proceedings of the All-Russian IRS. Interdisciplinary. scientific and practical. conf. Petrozavodsk, 2005;28-31.

2. Kulakov VI, Gurtovoy BL, Ankirskaya AS, Antonov AG. Actual problems of antimicrobial therapy, and prevention of infections in obstetrics, gynecology and neonatology. *Obstetrics and Gynecology.* 2004;1:3-6.

3. Anokhova LI, Zagorodnyaya ED, Dashkevich OYu. Prophylaxis of endometritis after cesarean section by endovascular laser irradiation. *Mother and Child: Proceedings of the VII Russian Forum,* 11-14 October. 2005;17-18.

4. Bayramova GR, Prilepskaya VN, Tsallagova EV. The efficacy and safety of the drug clindamycin treatment of patients with bacterial vaginosis. *Ginekology.* 2006;8(5-6):35-42.

5. Ben Saada Nakhla The etiological diagnosis of vaginal imbalance and forecasting of infectious and perinatal complications in pregnant women with bacterial vaginosis: avtoref.diss.na soisk. exercises. Candidate. med. Science. Khar'kov. 2013;18.

6. Boldyreva MN. "Femoflor" study biocenosis urogenital tract of women in reproductive age using PCR with the detection result in real time. *Toolkit for doctors.* 2010;12.

7. Logutova LS, Titchenko LI, Novikova SV. The potential of new technologies in ultrasonic diagnosis of postpartum complications. *Ros. Bulletin of the obstetrician.* 2007;5:24-30.

8. Gorin VS, Serov VN, Semen'kov NN, Shin AP. Diagnosis and treatment of postpartum endometritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2001;6:10-14.

9. Gurtovoy BL, Kulakov VI, Voropaeva SD. The use of antibiotics in obstetrics and gynecology. *M.: Triada-Kh.* 2004;127.

10. Gus AI, Babicheva TV. The involution of the uterus in patients with uncomplicated puerperium. *Mother and Child: Materials VI Ros. Forum,* October 12-15. 2004;62.

11. Kasabulatov NM, Ordzhonikidze NV, Emelyanova AI. Diagnosis. Treatment and prevention postpartum endometritis. *Obstetrics and gynecology.* 2006;5:58.

12. Kovtun OG, Ordzhonikidze NV. Postpartum endometritis in Modern Obstetrics. *Mother and Child: Materials V n. Forum,* 610 oct. 2003;100-1.

13. Krasnopol'skiy VI, Buyanova SN, Shchukina NA. Obstetric sepsis how reproductive problem. *Obstetrics and gynecology.* 2007;3:38-42.

14. Kupert MA, Solodun PV, Kupert AF. Endometritis after childbirth (line group, Features and clinical diagnosis). *Ros. Journal obstetrics-gynecology.* 2003;4:42-46.

15. Maevskaya NF, Abramchenko VV. In antibiotic therapy of patients with inflammatory process genitals. *Krytycheskye Status in obstetrics and gynecology: Materials III Vseros. interdisciplinary nauch. and practical. conf.,* 23-26 May 2005. Petrozavodsk. 2005;126-9.

16. Mal'tseva LI, Zefirova TP. Value chronic urogenital infection in the development of anomalies contractile activity of the uterus in women. *Mother and Child: Materials V n. Activity,* 6-10 oct. 2003;133-4.

17. Milovanov AP. Natal development of human. *M.,* 2006;384.

18. Milovanov AP. Anatomicopathological in analysis motherboard causes mortality. *M.: Medical.* 2003;76.

19. Novikova SV, Tareeva TG, Fedotova AV. Complications puerperium in modern terms and Methods preclinical diagnosis. *Ros. Journal obstetrics-gynecology.* 2007;5:56-59.

20. Ordzhonikidze NV, Fedorova TA, Danelyan SZH. Endometritis and ranevaya infection in parturients. Problems and solutions path's. *Obstetrics and gynecology*. 2004;5:3-5.
21. Plakhova KI. Features bacterial vaginosis therapy, associate with *Atopobium vaginale*, and is characterized by secretions with vagina s Using DNA Chip: avtoref.dys. on soysk. uchen.stepeny candidate. med. Science. 14.01.01. «Obstetrics and hynekolohyya». M., 2007;20.
22. Prilepskaya VN, Bayramova GR. Etiopathogenesis, diagnosis and contemporary direction in the Treatment of bacterial vaginosis. *Rus. Med. jurnal*. 2002;10(18):705-97.
23. Karapetyan TE, Murav'eva VV, Ankirskaya AA. The role of microbiological Monitoring in Reducing the frequency of pregnancy complications. Materials II rehyonalnoho scientific. Forum "Mother and Child". Sochi, 2008;38-39.
24. Strizhova NV, Kuteko AN, Gavrilenko AS. The similarities and differences subinvolution uterus and postpartum endometritis. *Obstetrics and hynekolohyya*. 2005;1:30-34.
25. Titchenko YuP, Logutova LS, Klimova IV. Modern aspects of ultrasound diagnosis of complications in the post-partum period. *Ros. Journal of the obstetrician-gynecologist*. 2006;3:22-25.
26. Tyutyunnik VL, Gurtovoy BL. Prevention and treatment of endometritis after delivery and caesarean section. *Rus.med. magazine*. 2002;18:803-5.
27. Uvarova EV, Kiseleva IA. The use of combination therapy and local therapy of bacterial vaginosis and trihopol klindatsin in girls and young women. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;5:58-62.
28. Usanov VD. Comprehensive diagnosis and treatment of some forms of modern pathology uterus after childbirth in the prevention of generalized forms of inflammatory infection: Author. dis. On soisk.uchen. Ph.D. degree. med. Science. 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology». Volgograd, 1995;25.
29. Tsyrenova BD. Determination of the leading risk factors for inflammatory complications after giving birth. *Mother and Child: Materials VII of the Russian Forum*, 11-14 October. 2005;136.
30. Shlyapnikov ME, Arutyunyan KN. Causal treatment of postpartum endometritis. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2007;2:48-53.
31. Bashmakova NV, Medvedev BI, Dan'kova IV. The efficacy of Klindatsina in bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Ros. Journal of the obstetrician-gynecologist*. 2007;3:38-42.
32. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Dermato-Venerol*. 2005;85(1):42-46.
33. Alfa MJ, Robson D, Davi M. An outbreak of necro-tizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2002;35:101-5.
34. Crowley T, Low N, Turner A. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *BJOG*. 2001;108(4):396-402.
35. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birthand postpartum endometritis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2002;81(11):1006-10.
36. Barbut F, Carbonne B, Truchot F. Surgical site infections after cesarean section: results of a five-year prospective surveillance. *J.Gynec Obstet Biol Reprod*. 2004;33(6):487-96.
37. Drummond LI, McCoubrey J, Smith DG. Changes in sensitivity patterns to selected antibiotics in *Clostridium difficile* in geriatric in-patients over an 18- month period. *J. Med. Microbiol*. 2003;52:259-63.
38. Hager RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilsen ST. Complications of cesarean deliveries: rates aM risk factors. *Am. J. Obstet. Gynec*. 2004;190(2):428-34.
39. Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 2011;118(2):193-201.
40. Hecker MT, Aron DC, Patel NP. Current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch. Intern. Med*. 2003;(163):972-8.
41. Golan Y, McDermott LA, Jacobusetal NV. Emergence of fluoroquinolone resistance among *Bacteroides* speci. *J. Antimicrob Chemother*. 2003;52:208-13.
42. Faro S. Postpartum endometritis. *Clin. Perinatol*. 2005;32(3):803-14.
43. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis. *Curr. Womens Health Rep*. 2003;3(4):274-9.
44. Giraud-Morin C, Madinier I, Fosse T. Sequence analysis of cfxA2-like. S-lactamases in *Prevotella* species. *J. Antimicrob Chemother*. 2003;51:1293-6.
45. Koumfns EH, Markowitz LE, Hogan V. Bacterial vaginosis. *Clin. Infect. Dis*. 2002;15(2):152-72.
46. Reid G, Bruce AW, Fraser N. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2001;30:49-52.
47. Dinsmoor MJ, Gilbert S, Landon MB. Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery. *Obstet. Gynecol*. 2009;114(4):752-6.
48. Sadique I, Abid S, Aleem S. Single dose prophylaxis in obstetrics and gynaecological surgeries. *Ann. King Edward Med. Univ*. 2009;15(4):176-9.
49. Smaill FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010;1:007482.



Н.М. Нор

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКЛАДАННЯ РОЗДІЛУ «ОПКИ, ВІДМОРОЖЕННЯ, ЕЛЕКТРОТРАВМА» З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ ПЕДАГОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра загальної хірургії
(зав. – д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)
вул. Свердлова, 65, Дніпропетровськ, 49006, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
department of general surgery
Sverdlova str., 65, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: nadenor@i.ua

Ключові слова: навчання, інтерактивні технології, метод кооперативних груп, лікування термічної травми
Key words: teaching, interactive technologies, method of cooperative groups, treatment of thermal trauma

Реферат. Повышение эффективности преподавания раздела «Ожоги, отморожения, электротравма» с использованием современных педагогических технологий. Нор Н.Н. Основная цель работы - апробировать и внедрить в учебный процесс кафедры общей хирургии ГУ «ДМА МЗ Украины» современную интерактивную методику в сфере высшего медицинского образования – метод кооперативных групп и определить его эффективность на примере проведения тематического занятия на тему «Ожоги, отморожения, электротравма. Диагностика, оказание первой помощи, лечение». Метод используется для поиска общих черт при разных схемах оказания медицинской помощи больным с ожогами, отморожениями и электротравмой. Занятие делится на три этапа. На первом этапе преподаватель делит студентов на четыре группы и дает задание каждой группе. На втором – каждая группа оглашает результат и представляет его в виде унифицированной формы. После обсуждения принимается точное решение, касающееся общих черт оказания первой медицинской помощи, лечения и создания алгоритма действий. На третьем - между группами происходит обмен результатами предыдущего клинического опыта, подведение итогов, решение ситуационных задач и тестов III уровня. Метод кооперативных групп позволяет повысить мотивацию учащихся к процессу обучения, обуславливает более эффективное и глубокое усвоение материала, формирует развитое клиническое мышление, развивает чувство потребности в коллективном сотрудничестве и ответственности, благоприятствует развитию личностных качеств будущего профессионала-медика.

Abstract. Increasing the efficiency of teaching the topic "Burns, frostbites, electric traumas" by means of modern educational technology. Nor N.N. The main objective of the work is to test and implement modern interactive methods in the field of medical education, namely the method of cooperative groups into the educational process of the Department of General Surgery of SI "DMA MH" and to determine its efficacy by the example of class on the topic "Burns, frostbites, electrical trauma. Diagnosis, first aid, medical treatment". The method is used to find similarities in different patterns of giving medical care to patients with burns, frostbites and electric trauma. Learning activity is divided into three stages. Stage 1: the teacher divides the students into four groups and gives a task to each group. Stage 2: each group announces the results and presents them in the standardized format. After the discussion the proper decision on the common features of the first aid, treatment, and the algorithm of action is made. Stage 3: the groups share results of the previous clinical experience, sum up, solve situational tasks and tests of level III. The method of co-operative groups allows to increase the motivation of students in the learning process, causes more efficient and thorough acquiring of the material, promotes development of clinical thinking, develops the urge towards collaboration and collective responsibility, favors the development of positive personal qualities of a future professional doctor.

Однією з найважливіших проблем вищої медичної освіти в Україні є приведення її у відповідність до стандартів Болонської декларації, з урахуванням національних особливостей, традицій та менталітету [1,3]. Пріоритетним напрямом реформування вищої медичної школи є впровадження новітніх інтерактивних технологій

навчання [4, 5, 8], які дозволяють зацікавити, вмотивувати студента та вивести його на якісно новий рівень клінічного мислення, сформувати особистість майбутнього лікаря з урахуванням сучасних вимог [1,10]. Сутність інтерактивного навчання полягає в тому, що навчальний процес відбувається за умов постійної, активної

взаємодії всіх учнів. Це співнавчання (колективне, групове навчання у співпраці). Одним з методів інтерактивних технологій є метод кооперативних груп, який припускає співпрацю учнів у групах, що спонукає їх до взаємодії одного з одним: залучає всіх, без винятку, студентів у процес обговорення, вербалізації своїх думок, аргументації своїх висловлювань; дозволяє розвинути творче мислення, провести взаємонавчання та взаємодосконалення, розвинути повагу до колег, альтернативних ідей і позицій [4,8,10].

Сьогодні особливого значення набувають інтерактивні методи навчання при викладанні різних розділів і тем загальної хірургії, і зокрема вивчення проблем лікування хворих з термічною травмою [7,9]. Важливість цієї проблеми полягає в тому, що першу медичну допомогу українським пацієнтам з термічними пошкодженнями надають хірурги районних і міських лікарень, поліклінік. Саме на цьому етапі надання медичної допомоги лікарі іноді допускають діагностичні й лікувально-тактичні помилки. Актуальним у цьому плані є пошук шляхів оптимізації процесу викладання питань діагностики та лікування хворих з термічною травмою за допомогою інтерактивних технологій з метою підвищення якості надання медичної допомоги лікарями загальної практики [2,6].

Мета роботи – апробувати та впровадити в навчальний процес кафедри загальної хірургії ДЗ «ДМА МОЗ України» метод кооперативних груп і визначити його ефективність на прикладі проведення тематичного заняття з теми: «Опіки, відмороження, електротравма. Діагностика, надання першої допомоги, лікування».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Практичне заняття проводиться методом кооперативних груп у міждисциплінарному аспекті: з урахуванням основних причинно-наслідкових міждисциплінарних зв'язків як з фундаментальними (анатомія, гістологія, фізіологія, патофізіологія, мікробіологія шкіри, ран), так і з клінічними дисциплінами: клінічна фармакологія (протизапальні, протимікробні препарати, ферменти, судинні препарати, антисептики), трансфузіологія, анестезіологія та інтенсивна терапія, десмургія, догляд за хворим, за показаннями – із терапією, ендокринологією, кардіологією.

Методика складається з трьох етапів.

1. Підготовчий. На підготовчому етапі викладач пояснює студентам суть: варіанти практичного впровадження методу, висвітлюється тема та цілі практичного заняття. Він допомагає сформувати групи. Кожна група студентів отри-

мує пакет методичних матеріалів, який складається з інструктивної картки-завдання, рекомендованої літератури (друковані та електронні джерела), запитань та клінічних задач різних рівнів складності, уніфікованої картки-відповіді.

2. Основний. Складається з оголошення кінцевого рішення кожної групи та обговорення цього рішення всіма учнями. При отриманні неправильного або неповного кінцевого рішення в одній з груп – учні інших груп вмотивовані на відстоюванні своєї правильної відповіді на рішення групи-опонента, яка зараховується їм на наступному етапі. Вихідним колективним продуктом основного етапу заняття є заповнені уніфіковані картки-відповіді. Викладач стежить за ходом дискусії, відзначає адекватність варіантів вирішення клінічної проблеми кооперативними групами, у кожній групі виявляє студента-лідера, який пропонує найбільш точний варіант вирішення проблеми і підвищує загальний результат групи.

3. Підсумковий. На заключному етапі викладач оцінює результат творчої роботи кожної групи та оцінює кожного студента за виробленими критеріями оцінювання (за п'ятибальною системою).

Критерії оцінювання студента. Кожна оцінка складається з: суми балів вірних відповідей, отриманих при вирішенні складних ситуаційних завдань (тестів) - максимальна кількість балів = 80% загальної оцінки. Також студенти отримують бонуси за: якості лідера (5 балів); комунікабельність (5 балів); ораторське мистецтво (5 балів); вміння відстоювати свою точку зору (5 балів) і вміння роботи в групі (5 балів). Кожен студент максимально може отримати 100 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому (підготовчому) етапі заняття викладач розділяє студентів на три групи: лікарів-терапевтів, лікарів-хірургів, лікарів – анестезіологів і виділяє групу арбітрів, яка повинна оцінити результати роботи інших груп. В останню групу включають найкращих студентів.

На другому (основному етапі) відбувається оголошення/презентація кінцевого рішення кожної групи у вигляді уніфікованої форми, обговорення цього рішення всіма учнями, висловлення інших думок, постановки запитань самими учнями та викладачем (уточнюючих, що наводять, заздалегідь підготовлених для створення дискусії), оголошення кінцевого загального рішення всіх учнів. Метод кооперативних груп використовується для пошуку спільних рис при різних схемах надання медичної допомоги хворим з опіками, відмороженнями та електротравмами.

При отриманні неправильного або неповного кінцевого рішення в одній із груп – учні інших груп вмотивовані на відстоювання своєї правильної відповіді на рішення групи-опонента, яка зараховується їм на наступному етапі. Отже, вихідним колективним продуктом основного етапу заняття є заповнені уніфіковані картки-відповіді.

Кожна з груп обговорює та пропонує свій варіант вирішення проблеми – надання першої допомоги хворому з термічною травмою.

На заключному етапі між групами відбувається обмін результатами попереднього клінічного досвіду, усвідомлення необхідності участі різних спеціалістів у лікуванні термічної травми, підведення теоретичних і практичних підсумків, вирішення ситуаційних задач і тестів III рівня.

Після вирішення ситуаційних задач і тестів проводиться диференційне оцінювання кожного студента в кожній кооперативній групі.

ПІДСУМОК

Міжгрупова дискусія – основа творчого мислення, пошуку істини на основі активної участі всіх слухачів. Метод кооперативних груп дозволяє створити учбову спільноту студентів, які володіють певними знаннями та навичками і готові отримувати нові знання в процесі спілкування один з одним, сумісної пізнавальної діяльності. Спонукає студентів до самостійної роботи: можливості вести інформативний пошук, відбирати достовірні джерела інформації, адаптувати наявну інформацію до конкретної клінічної ситуації. Метод кооперативних груп підвищує якість підготовки лікаря загальної практики в розділі «Опіки, відмороження, електротравма. Діагностика, надання першої допомоги, лікування» шляхом кращого засвоєння матеріалу, формування розвиненого клінічного мислення, креативної особистості, усвідомлення необхідності постійного творчого пошуку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Василюк В.М. Основи клінічного мислення / В.М. Василюк, Н.В.Кравчук, В.В. Василюк // Медична освіта. – 2004. – № 3-4. – С. 33-36.
2. Козинец Г.П. Основные принципы организации и оказания помощи больным с термическими поражениями кожи / Г.П. Козинец // Здоров'я України.–2010.–№ 3.–С.14.
3. Медична освіта у світі та в Україні / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець [та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 384 с.
4. Підвищення ефективності викладання розділу «Лікування генералізованого парадонтиту» з використанням сучасних педагогічних технологій / А.В. Борисенко, К.Є.Печковський, Н.А.Зелінська [та ін.] // Соврем. стоматология.- 2011.- №2. – С.149-152.
5. Пометун О.І. Сучасний урок. Інтерактивні технології навчання: наук.-метод. посіб. / О.І. Пометун, Л.В. Пироженко; за ред. О.І. Пометун. – К.: Вид-во А.С.Т., 2004. – 192 с.

6. Сучасні аспекти післядипломної підготовки лікарів із комбустіології та пластичної хірургії / Т.Г. Григор'єва, С.В. Коркунда, Г.А., Олійник, С.А. Голубородько // Медична освіта. – 2011. - № 3. – С. 59-61.
7. Assessment of burn depth and burn wound healing potential /S. Monstrey, H. Hoeskxema, J. Verbelen [et al.] // Burns. - 2008. – Vol. 34. – P.761–69.
8. Comparison of Two Methods of Teaching hypertension in Under Graduate Medical Students: "Planned lecture" Versus "Cooperative learning"/ Zahra Sobhani, Farokhlagha Ahmadi, Mohammad Jalili [et al.] // Nephro-Urology Monthly. - 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 478-481.
9. Hasselt E.J. Burns manual / E.J. van Hasselt. – Nederlandse Brandwonden Stichting, 2008. – 150 p.
10. Rani Kanthan. Cooperative learning in the first year of undergraduate medical education/ Rani Kanthan, Heryll Mills. - World J. Surgical. – 2007. – Vol. 5. – P.136.

REFERENCES

1. Babak MI. Formation of the identity of the physician of the third millennium. *Medychna osvita*. 2002;1:49-50.
2. Vasylyuk VM, Kravchuk NV, Vasylyuk VV. Bases of clinical thinking. *Medychna osvita*. 2004;3-4:33-36.
3. Dzhurynskiy AN. Reforms of foreign school. *Hopes and reality*. *Znanye*. 1989:12.
4. Kozynech GP. The basic principles of the organization and assistance to patients with thermal defeats of skin. *Zdorov'ja Ukrainy*. 2010;3:14.
5. Kondratjuk VL, Volos MM, Babyn II. The main tendencies of development of an education system and technologies in world student teaching. *Vidkr. urok*. 2002;5-6:11-14.
6. Poljachenko JuV, Perederij VG, Volosovec' OP. Medical education in the world and in Ukraine. *Knyga pljus*. 2005:384.
7. Muhyna SA, Solov'eva AA. Modern innovative technologies of training. *M.: GЭOTAR_Medya*. 2008:360.

8. Kurljand ZN, Hmeljuk RI, Semenova AV. Higher school pedagogics. *Manual / K.: Znanija*. 2007:495.
9. Borysenko AV, Pechkovsk'kyj KJe, Zelins'ka NA. Increase of efficiency of teaching of the section "Treatment of a Generalized Periodontal Disease" with use of modern pedagogical technologies. *Sovremennaja stomatologija*. 2011;2:149-52.
10. . Maksymenko SD. Psychology and pedagogics. *Textbook*. *Vinnycja: Nova Knyga*. 2007:368.
11. Pomietun OI, Pyrozhenko LV. Modern lesson. *Interactive technologies of training*. *Scientific and methodical grant*. *K.: A.S.T.*. 2004;192.
12. Grygor'jeva TG, Korkunda SV, Olijnyk GA, Goloborod'ko SA. Modern aspects of postdegree preparation the doctor on a kombustiolohiya and plastic surgery. *Medychna osvita*. 2011;3:59-61.

УДК 61.6.12/13-004.6 – 036 – 08:615.22

Г.В. Дзяк¹,
К.Ю. Егоров²,
Э.Л. Колесник¹

ПИТАВАСТАТИН – НОВЫЙ ИНГИБИТОР ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра госпитальной терапии № 2¹
(зав. – академик НАМН Украины, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)
кафедра пропедевтики внутренней медицины²
(зав. – д. мед. н., проф. Т.А. Хомазюк)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49000, Украина
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"
Dzerzhinskogo str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: eteri.kolesnik@gmail.com

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, дислипидемия, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, питавастатин, статины

Key words: cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemia, inhibitors of the HMG-CoA reductase, pitavastatin, statins

Резюме. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы застосування при лікуванні серцево-судинних захворювань. Дзяк Г.В., Єгоров К.Ю., Колесник Е.Л. Серцево-судинна смертність в Україні становить 66,3% від загальної смертності, у структурі якої превалюють захворювання, зумовлені атеросклерозом - інфаркт міокарда, мозковий інсульт, атеросклероз периферійних артерій. Одним з найбільш ефективних засобів успішної профілактики серцево-судинних захворювань є лікарські препарати, що знижують вміст атерогенних ліпідів у крові. Статини є препаратами першого вибору згідно з міжнародними й національними рекомендаціями щодо лікування хворих з дисліпідеміями й атеросклерозом. У статті наведені особливості фармакокінетики і фармакодинаміки, аналіз результатів клінічних досліджень і даних щодо ефективності й безпеки нового інгібітора ГМГ-КоА-редуктази – питавастатину (Лівазо © (Recordati, Італія)). Дані цілого ряду досліджень свідчать, що питавастатин значно знижує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності вже через 12 тижнів спостереження, а також сприяє значному регресу атеросклеротичних бляшок. Показано, що питавастатин має низький рівень лікарських взаємодій та побічних дій, високий рівень безпеки та добре переноситься незалежно від віку пацієнтів та расової приналежності. Питавастатин – новий ефективний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, який з успіхом використовується у багатьох країнах світу для лікування дисліпідемій у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями нирок, а також іншими коморбідними станами.

Abstract. Pitavastatin – a new inhibitor of the HMG-CoA reductase: peculiarities of clinical pharmacology and perspectives of its usage in treatment of cardiovascular diseases. Dzyak G.V., Yegorov K.Yu., Kolesnik E.L. Cardiovascular mortality makes up 66.3 % of the total mortality in Ukraine. Myocardial infarction, stroke, atherosclerosis of peripheral arteries are the diseases caused by atherosclerosis and are prevalent in the mortality structure. One of the most effective means of successful prevention of cardiovascular disease are drugs that reduce the content of atherogenic lipids in the blood. Statins are the first line drugs for the treatment of patients with dyslipidemia and atherosclerosis in accordance with national and international guidelines. The article presents the features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics, results of clinical trials and data on the efficacy and safety of a new inhibitor of the HMG-CoA reductase – pitavastatin (Livazo © (Recordati, Italy)). Data from several multicenter randomized studies indicate that pitavastatin significantly reduces the level of cholesterol low-density lipoproteins and triglycerides, significantly increases the level of cholesterol high-density lipoproteins after 12 weeks of observation, and contributes to a significant regression of atherosclerotic plaques. It was shown that pitavastatin has a high level of safety and is well tolerated regardless of patients' age and racial origin. Pitavastatin is a new effective inhibitor of HMG-CoA reductase, which has been successfully used in many countries for the dyslipidemia treatment in patients with cardiovascular disease, diabetes, kidney diseases and other comorbid conditions.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующее положение среди причин смертности в большинстве стран Восточной Европы, включая Украину. Сердечно-сосудистая смертность в нашей стране составляет 66,3% от общей смертности, в структуре которой преобладают заболевания, обусловленные атеросклерозом – инфаркт миокарда, мозговой инсульт, атеросклероз периферических артерий [1].

В исследовании «Европейская акция по первичной и вторичной профилактике с использованием вмешательств, снижающих частоту неблагоприятных событий» (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – EUROASPIRE III) установлено, что за период 2006-2007 гг. в 22 странах Европы липидоснижающую терапию получали лишь 88,8% пациентов с дислипидемией и у 43% из них не был достигнут рекомендуемый целевой уровень ОХС [13].

В аналогичном исследовании «Проект по оценке липидной терапии-2» (LIPID-2 – Lipid Treatment Assessment Project) отмечено, что у 16%-53% пациентов не удалось достичь рекомендуемого национальными рекомендациями целевого уровня ХС-ЛПНП в 9 проанализированных странах мира [14].

Одним из наиболее эффективных средств успешной профилактики ССЗ являются лекарственные препараты, понижающие содержание атерогенных липидов в крови. В соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению больных с дислипидемиями

и атеросклерозом (ESH/ESC 2012, Ассоциация кардиологов Украины 2012 г.), ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины) являются препаратами первого выбора. Статины хорошо изучены и высокоэффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза в первичной и вторичной профилактике.

С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

В систематическом обзоре 75 рандомизированных клинических исследований, сравнивавших эффективность и безопасность статинов в различных дозах, отмечено, что при использовании аторвастатина в суточной дозе 10 мг, флувастатина 80 мг, ловастатина 40-80 мг и симвастатина 20 мг уровень ХС-ЛПНП снизился на 30-40%, а флувастатина 40 мг, ловастатина 10-20 мг, правастатина 20-40 мг и симвастатина 10 мг – на 20-30% [4]. Снижение уровня ХС-ЛПНП более чем на 40% достигнуто лишь при применении розувастатина в дозе 5-40 мг и аторвастатина 20-80 мг. Однако при самостоятельных исследованиях отдельных препаратов аналогичный эффект отмечен при использовании питавастатина в существенно более низких дозах – 2-4 мг, что выводит этот статин в ранг самых сильнодействующих [14] (рис.1).

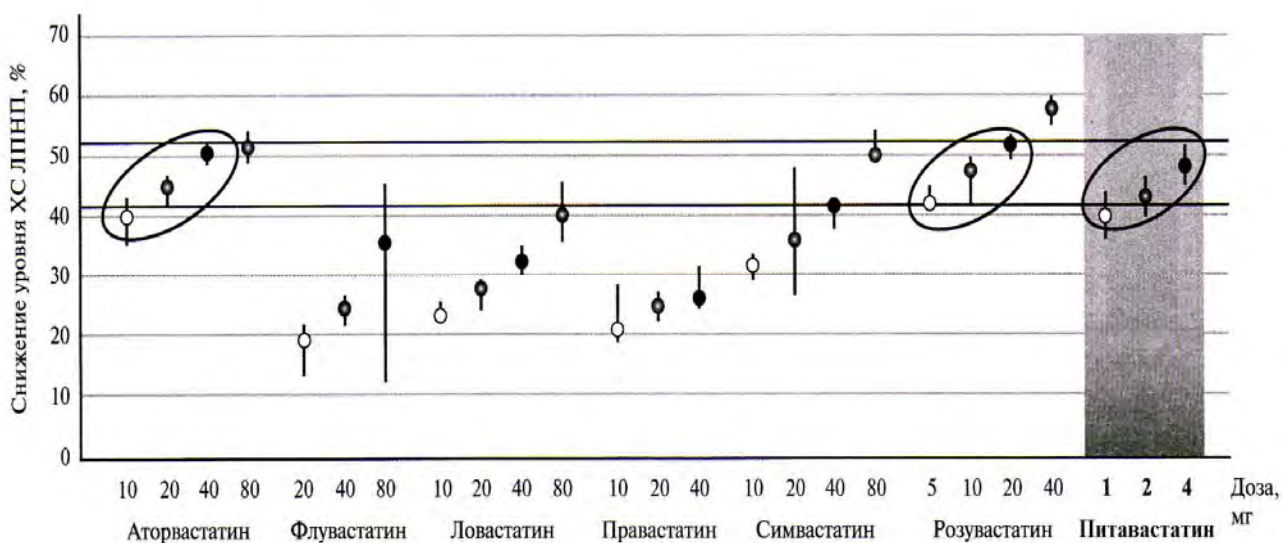


Рис. 1. Сравнение наиболее эффективных статинов, способствующих снижению уровня ХС ЛПНП [4]

Питавастатин является относительно новым членом семьи статинов [15]. Препарат впервые введен в клиническую практику в 2003 году в Японии для лечения первичной гиперлипидемии или смешанной дислипидемии. В последующем питавастатин был разрешен к применению в 13 странах мира, в том числе в США, Японии, Китае, Германии и Испании. Недавно питавастатин был одобрен для использования также в Великобритании, Австралии и Франции. В 2013 году питавастатин был зарегистрирован в Украине под торговым названием Ливазо® (Recordati, Италия).

Клиническая фармакология питавастатина

Питавастатин представляет собой новый мощный синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения с уникальной структурой молекулы, которая включает в себя группу циклопропила и обеспечивает улучшенную фармакокинетику, увеличение системной биодоступности [17], высокий уровень пероральной абсорбции [16, 19], эффективное снижение ЛПНП при применении низких доз и выраженное влияние на холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [5, 22, 24, 27,].

Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51%. Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. Всасывание не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация (С_{max}) препарата в плазме крови достигается на протяжении 1 ч. после приема внутрь и не зависит от времени приема препарата. В то же время С_{max} питавастатина в плазме крови снижается на 43% при применении с пищей с высоким содержанием жиров, но АUC (площадь под кривой «концентрация – время») остается неизменной. Период полувыведения (T_{1/2}) из плазмы крови колеблется от 5,7 ч. (1 доза) до 8,9 ч. (равновесное состояние), среднее геометрическое перорального клиренса составляет 43,4 л/ч после одноразовой дозы. Менее 5% питавастатина выводится с мочой [25].

Питавастатин более чем на 99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и α1-кислотным гликопротеином. Средний объем распределения препарата составляет около 148 л. Питавастатин в неизменном виде большей частью препарата находится в плазме крови [25].

Благодаря синтетической циклопропильной группе питавастатин лишь незначительно метаболизируется в гепатоцитах по системе цитохрома Р450 (СYP) 2С9, а не всех СYP3А4 с образованием неактивных метаболитов. В

результате питавастатин выводится из организма в неизменном виде с желчью и поглощается в тонком кишечнике, готовый к энтерогепатической рециркуляции. Этот процесс объясняет высокую биодоступность питавастатина по отношению к большинству других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и способствует его длительной продолжительности действия [27].

Ни питавастатин, ни его основной метаболит – неактивный лактон не оказывают ингибирующего действия на ферменты СYP, а ингибиторы СYP3А4 не влияют на концентрацию питавастатина. Более того, Р-гликопротеин-опосредованный транспорт не играет значительной роли в распределении препарата, а питавастатин, в свою очередь, не ингибирует активность Р-гликопротеина.

Питавастатин транспортируется в печень несколькими носителями, в том числе organic anion transporting polypeptide 1В1 (ОАТР1В1) и ОАТР1В3. Однако ингибиторы ОАТР1В1 относительно мало влияют на концентрацию препарата в плазме по сравнению с другими статинами. В целом, взаимодействие, за исключением нескольких ингибиторов печеночных транспортеров, таких как циклоспорин, не является клинически значимым. Следовательно, питавастатин имеет минимальные взаимодействия с лекарствами и продуктами питания, что особенно важно при лечении дислипидемии у пациентов, вынужденных принимать несколько препаратов одновременно [5].

Появление питавастатина в перечне доступных для назначения статинов обеспечивает врачам новый вариант лечения, который, как ожидается, имеет низкий риск развития лекарственных взаимодействий и связанных с этим классом препаратов побочным действием лекарств. Этот факт в сочетании с эффективностью питавастатина в отношении снижения ЛПНП должен помочь врачам индивидуализировать гиполипидемическую терапию, основанную на профиле пациента и сопутствующих препаратах [7].

По результатам исследования Jung J.A. et al. (2012), у здоровых мужчин-добровольцев фармакокинетические профили питавастатина и валсартана, применяемых в качестве монотерапии, были сравнимы с комбинированной терапией. Одновременное введение питавастатина и валсартана существенно не влияло на индивидуальные фармакокинетические свойства препаратов и в целом хорошо переносилось, что создает предпосылки для проведения более широкомасштабных исследований у больных гиперлипидемической болезнью с гиперлипидемией [21].

При изучении лекарственных взаимодействий между питавастатином и варфарином было показано, что фармакодинамика и фармакокинетика варфарина не отличались при использовании варфарина как в качестве монотерапии, так и одновременном применении с питавастатином. Лекарственных взаимодействий между питавастатином и варфарином выявлено не было [8].

По данным Stender S., возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику питавастатина. Препарат обеспечивает превосходную эффективность и переносимость у пожилых пациентов [28, 23]. Также не отмечено различий между фармакокинетическими профилями питавастатина у здоровых добровольцев монголоидной и европеоидной рас [30].

Согласно данным Мао Y. et al. (2012), питавастатин демонстрирует не только значимую эффективность у пациентов с гиперхолестеринемией, но и высокую безопасность [26].

У больных с тяжелой почечной недостаточностью без гемодиализа однократный прием питавастатина в дозе 4 мг продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие выраженных побочных реакций [6].

По результатам исследования PITCH (Pitavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage), обычные дозы аторвастатина и питавастатина эффективно и безопасно снижают повышенные концентрации печеночных ферментов [11].

Результаты клинических исследований

Многоцентровое, рандомизированное, открытое 12-недельное исследование СНВА по сравнению эффективности и безопасности питавастатина 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут у 204 японских пациентов с гиперхолестеринемией (ОХ 220 мг/дл или выше) показало значительное снижение ХС ЛПНП на 42,6% и 44,1% и уровня ТГ на 17,3% и 10,7% в группах питавастатина и аторвастатина соответственно. При этом отмечено, что через 12 недель лечения питавастатин увеличивал содержание сывороточного ХС ЛПВП по сравнению с исходным на 3,2% ($p < 0,033$), в отличие от аторвастатина, где изменения ХС ЛПВП носили недостоверный характер (1,7%; $p < 0,221$) [18].

Результаты другого сравнительного исследования PIAT по оценке влияния питавастатина (2 мг/сут) и аторвастатина (10 мг/сут) на уровне ХС-ЛПВП (первичная конечная точка) у больных с гиперхолестеринемией и нарушением толерантности к глюкозе показали, что процентное увеличение ХС ЛПВП было существенно выше в

группе питавастатина по сравнению с группой аторвастатина (8,2% против 2,9%; $p = 0,031$) [3].

По результатам исследования LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety), при обследовании более 20 000 пациентов с гиперхолестеринемией, которые получали питавастатин длительно до 2 лет целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 88,2% пациентов с низким уровнем риска (< 160 мг/дл), у 82,7% пациентов со средним риском (< 140 мг/дл), у 66,5% пациентов группы высокого риска развития ССО (< 120 мг/дл) и у 50,3% пациентов с целью вторичной профилактики (< 100 мг/дл). При этом было показано, что даже у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП на 104 неделе наблюдения отмечалось значительное снижение общего холестерина (ОХС) на 21,0%, ХС ЛПНП на 31,3% и триглицеридов (ТГ) на 6,1% [20].

В исследовании MEGA при применении правастатина установлено снижение уровня ХС ЛПНП с 156,7 мг/дл до 122,7 мг/дл. В исследовании LEM при лечении с применением флувастатина отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 172,5 мг/дл до 123,4 мг/дл. В представленном исследовании при назначении питавастатина уровень ХС ЛПНП снижался с 162,4 мг/дл до 108,5 мг/дл, что подтвердило высокую эффективность питавастатина.

Дополнительный анализ исследования LIVES у пациентов с ССЗ и хронической болезнью почек показал, что увеличение скорости клубочковой фильтрации ($+5,4$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) регистрировалось после 2-х лет лечения питавастатином ($p < 0,001$). При лечении питавастатином более чем 5000 больных сахарным диабетом был также продемонстрирован положительный эффект препарата на уровень гликизированного гемоглобина А1с у 1200 пациентов. За 2-х летний период лечения питавастатином HbA1c постепенно снизился на 0,28% [20].

По окончании исследуемого периода была проведена дополнительная фаза исследования LIVES для изучения отдаленных результатов и частоты сердечно-сосудистых (СС) и cerebro-vascularных событий (ЦВС) в последующие 3 года, в которую были включены 6582 пациента [2] (рис.2, 3).

Эти результаты свидетельствуют, во-первых, о важности контроля не только уровня ХС ЛПНП, но и ХС ЛПВП в пределах целевого диапазона и, во-вторых, определение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП даже на ранних этапах применения питавастатина позволяет прогнозировать риск возникновения СС/ЦВС при последующем лечении. Чем более выражено снижение уровня ХС ЛПНП и повышение уровня ХС

ЛПВП в начале лечения, тем меньше вероятность возникновения указанных событий в последующем, что является дополнительным подтверждением длительного эффекта питавастатина.

Кроме того, в этом исследовании питавастатин показал высокую безопасность и малое количество побочных реакций [2] (табл.).

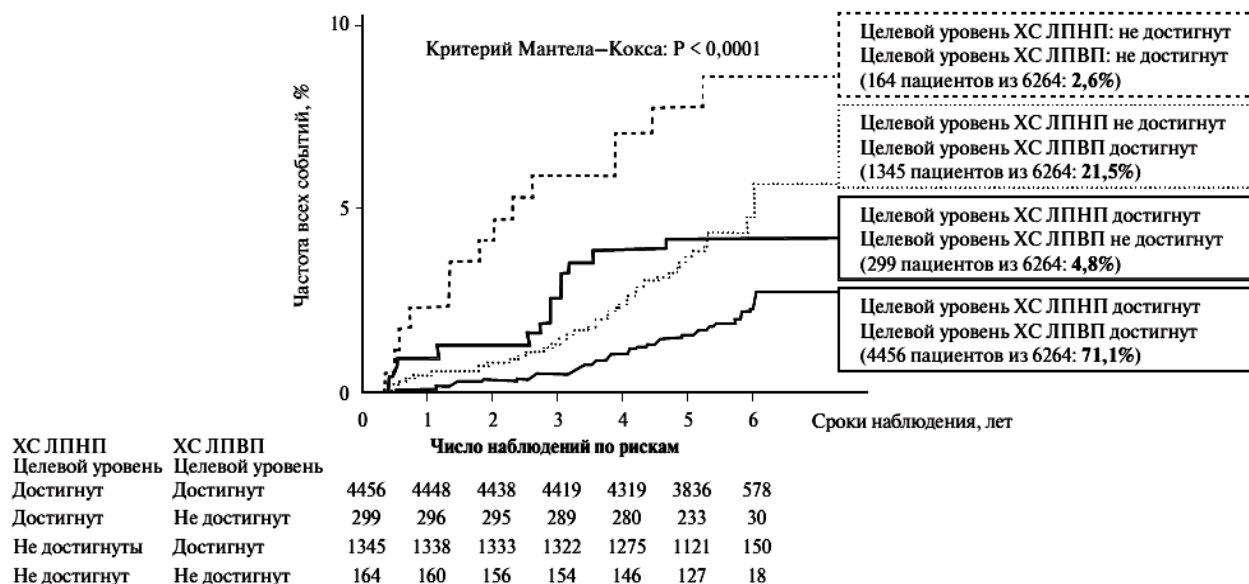


Рис. 2. Связь между достижением целевого уровня липидов и общей частотой всех событий при лечении с применением питавастатина

Особый научный интерес представляет исследование Kishida K. et al., в котором авторы использовали индекс РН (Δ объема бляшек в венеч-

ных артериях / Δ ХС ЛПВП) в качестве гипотетического клинического индекса выведения ХС ЛПВП из атероматозных бляшек (рис 4.).

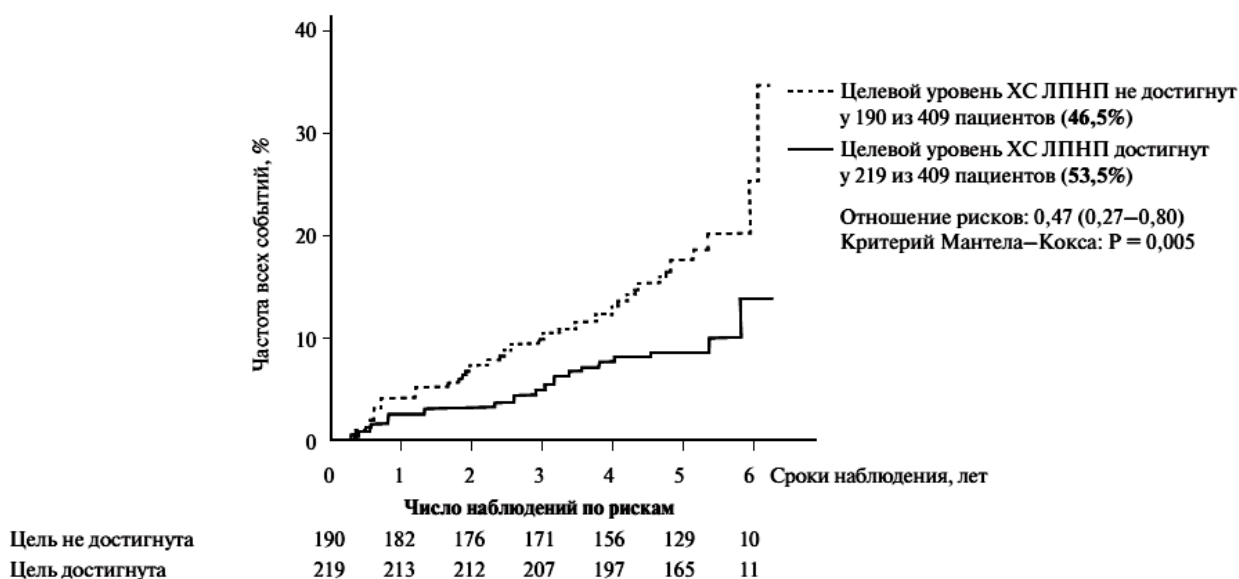


Рис. 3. Связь между достижением целевого уровня ХС ЛПНП и общей частотой всех событий при лечении пациентов с ИБС в анамнезе

Лекарственные побочные реакции в исследовании LIVES

Побочные реакции	Число пациентов	
	абс.	%
Повышение активности креатинкиназы (креатинфосфокиназы) в сыворотке	142	2,16
Повышение активности аланинаминотрансферазы	85	1,29
Повышение активности аспаратаминотрансферазы	74	1,12
Повышение уровня гаммагуанозинтрифосфата	59	0,90
Повышение активности лактатдегидрогеназы	32	0,49
Миалгия	27	0,41

Как показал проведенный анализ, наиболее значительный регресс атеросклеротических бляшек вследствие повышения уровня ХС ЛПВП (индекс РН) отмечен при применении питавастатина по сравнению с таковым при назначении четырех других статинов [12].

Выраженный гиполипидемический эффект и безопасное влияние питавастатина на содержание глюкозы в крови были продемонстрированы Мао Y. et al. при лечении пациентов с сахарным диабетом в сочетании с гиперхолестеринемией [29].

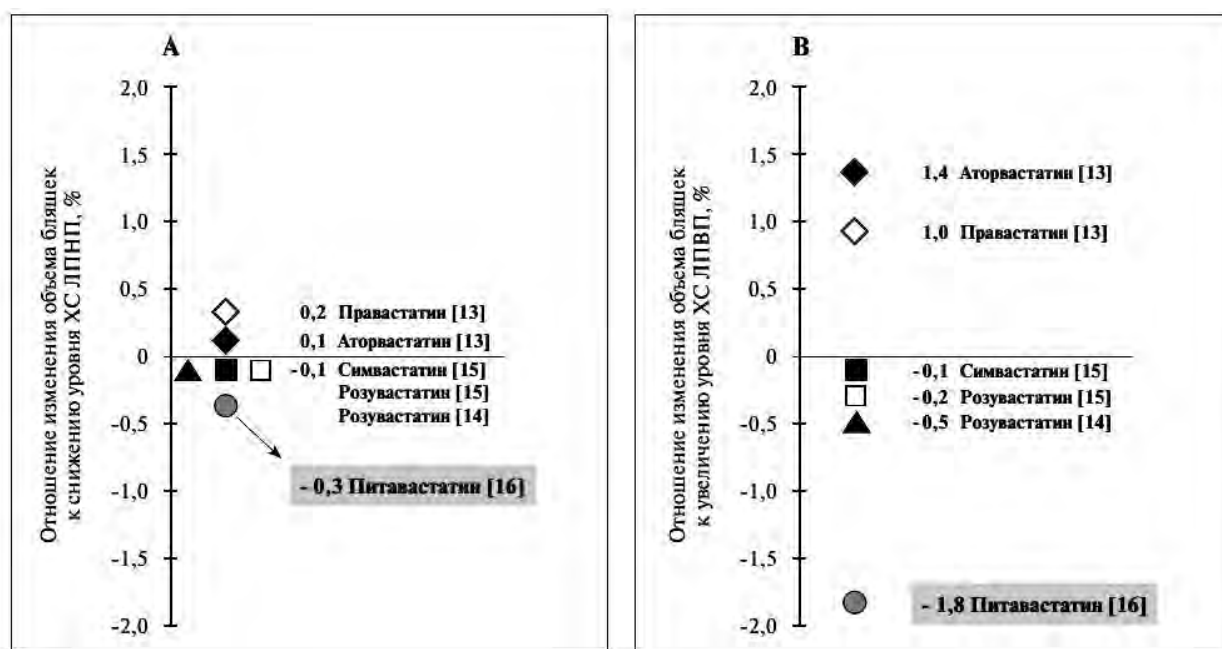


Рис. 4. Индексы PL (А) и PH (В) для каждого статина. Индекс PL использовали в качестве внутреннего контроля для оценки эффективности снижения в сыворотке уровня ХС ЛПНП в отношении предупреждения прогрессирования атеросклероза на 1%

В исследовании JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) оценивались эффекты питавастатина 4 мг/сут и аторвастатина 20 мг/сут на объем бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [9].

Изменения уровня ХС ЛПНП в среднем по группам составили $-36,2 \pm 19,5\%$ в группе питавастатина и $-35,8 \pm 22,9\%$ в группе аторвас-

татаина. У пациентов, принимавших питавастатин, процент изменения объема бляшек составил $-16,9 \pm 13,9\%$ и $-18,1 \pm 14,2\%$ ($p=0,5$) у пациентов, принимавших аторвастатин соответственно. Полученные данные исследования JAPAN-ACS показали, что питавастатин и аторвастатин в равной степени влияют на уменьшение объема атеросклеротической бляшки [9].

Питавастатин оказывал благотворное влияние на диастолическую функцию левого желудочка,

а также структуру и функцию левого предсердия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Лечение питавастатином может быть связано с более низкой частотой развития фибрилляции предсердий [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям, первичная и вторичная профилактика ССЗ без статинов невозможна. Адекватная терапия статинами в повседневной клинической практике – неотложная задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой

смертности и увеличение продолжительности жизни. И среди всех статинов питавастатин выгодно отличается своими свойствами. Это эффективное и хорошо переносимое средство для лечения пациентов с гиперхолестеринемией и дислипидемией. Особенно при снижении уровня ХС ЛПВП питавастатин обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП до целевого значения. Также он обладает низкой частотой побочных реакций и низкой вероятностью взаимодействия с другими лекарственными средствами у пациентов, которым проводится комплексная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник / Коваленко В.М., Манойленко Т.С., Кириченко А.Г., Ревенько І.Л. – К., 2012. – 53 с.
2. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension) / T. Teramoto, M. Urashima, H. Shimano [et al.] // *Jpn. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol.39. – P.789-803.
3. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance / J. Sasaki, Y. Ikeda, T. Kuribayashi [et al.] // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol.30. – P.1089-1101.
4. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins / T.C. Weng, Y.H. Yang, S.J. Em [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2010. – Vol.35. – P.139-151.
5. Catapano A.L. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies / A.L. Catapano // *Atheroscler.* – 2010. – Vol.12. Suppl. 1. – P.3-7.
6. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects / R.E. Morgan, S.E. Campbell, C.Y. Yu [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol.60, N 1. – P.42-48.
7. Corsini A. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? / A. Corsini, R. Ceska // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, N 8. – P.1551-1162.
8. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers / Y. Inagaki, T. Hunt, B. Arana [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol.51, N 9. – P.1302-1309.
9. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study) / T. Hiro, T. Kimura, T. Morimoto [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.54. – P.293-302.
10. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years' follow-up / S. Warita, M. Kawasaki, R. Tanaka [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol.76, N 12. – P.2755-2762.
11. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage) / K.H. Han, S.W. Rha, H.J. Kang [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2012. – Vol.6, N 4. – P.340-351.
12. Kishida K. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque / K. Kishida, T. Funahashi, I. Shimomura // *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* – 2012. – Vol.12. – P.28-34.
13. Kotseva K. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries / K. Kotseva, D. Wood, B.G. De // *Eur. J. Cardiovasc. Prev Rehabil.* – 2009. – Vol.16. – P.121-137.
14. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals / D.D. Waters, C. Brotons, C.W. Chiang [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol.120. – P.28-34.
15. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile / L. Masana // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – Vol.12, Suppl. 1. – S2.
16. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans / H. Fujino, I. Yamada, S. Shimada [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 2002. – Vol.12. – P.745-753.

17. Mukhtar R.Y. Pitavastatin / R.Y. Mukhtar, J. Reid, J.P. Reckless // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol.12. – P.239–252.
18. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study) / K. Yokote, H. Bujo, H. Hanaoka [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol.201, N 2. – P.345–352.
19. Neuvonen P.J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance / P.J. Neuvonen, M. Niemi, J.T. Backman // *Clin. Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol.12. – P.565–581.
20. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies / T. Teramoto, H. Shimano, K. Yokote [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, N 5. – P.817–828.
21. Pharmacokinetic interaction between pitavastatin and valsartan: a randomized, open-labeled crossover study in healthy male Korean volunteers / J.A. Jung, Y.H. Noh, S. Jin [et al.] // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol.34, N 4. – P.958–965.
22. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase / T. Aoki, H. Nishimura, S. Nakagawa [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 1997. – Vol.12. – P.904–909.
23. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia / S. Stender, D. Budinski, M. Gosho [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. – Vol.20, N 1. – P.40–53.
24. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells / S. Morikawa, M. Umetani, S. Nakagawa [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2000. – Vol.12. – P.138–144.
25. RxList. Livalo (pitavastatin) drug – clinical pharmacology / [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.rxlist.com/livalo-drug/clinical-pharmacology.htm>
26. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study / Y. Mao, J.M. Yu, Y.Q. Zhan [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol.92, N 14. – P.968–973.
27. Saito Y. Pitavastatin: an overview / Y. Saito // *Atheroscler.* – 2011. – Vol. 12. Suppl. 1. – P.272–276.
28. Stender S. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia / S. Stender, D. Budinski, N. Hounslow // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. – Vol.20, N 1. – P.29–39.
29. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia / Y. Mao, J.M. Yu, F. Zhang [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol.51, N 7. – P.508–512.
30. Warrington S. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men / S. Warrington, S. Nagakawa, N. Hounslow // *Clin. Drug. Investig.* – 2011. – Vol.31, N 10. – P.735–743.

REFERENCES

1. Kovalenko VM, Manojlenko TS, Kyrychenko AG, Reven'ko IL. The dynamics of people's health in Ukraine and regional peculiarities. Analytical and statistical manual. Kyiv. National Scientific Centre "MD Strazhesko Institute of Cardiology" MAS of Ukraine. 2012:53.
2. Teramoto T, Urashima M, Shimano H. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension). *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2011;39:789–803.
3. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther.* 2008;30:1089–101.
4. Weng TC, Yang YH, Em SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:139–51.
5. Catapano AL. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies. *Atheroscler Suppl.* 2010;12:3–7.
6. Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(1):42–48.
7. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel?. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1551–162.
8. Inagaki Y, Hunt T, Arana B et al. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(9):1302–09.
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:293–302.
10. Warita S, Kawasaki M, Tanaka R et al. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years' follow-up. *Circ J.* 2012;76(12):2755–62.
11. Han KH, Rha SW, Kang HJ et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated

serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):340-51.

12. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2012; 12:28-34.

13. Kotseva K, Wood D, De BG. EURROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardivasc. Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.

14. Waters DD, Brotons C, Chiang CW et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.

15. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):2.

16. Fujino H, Yamada I, Shimada S et al. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. *Arzneimittelforschung*. 2002;12:745-53.

17. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;12:239-52.

18. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008;201(2):345-52.

19. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;12:565-81.

20. Teramoto T, Shimano H, Yokote K et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(5):817-28.

21. Jung JA, Noh YH, Jin S et al. Pharmacokinetic interaction between pitavastatin and valsartan: a randomized, open-labeled crossover study in healthy male Korean volunteers. *Clin Ther*. 2012;34(4):958-65.

22. Aoki T, Nishimura H, Nakagawa S et al. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung*. 1997;12:904-9.

23. Stender S, Budinski D, Gosho M et al. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(1):40-53.

24. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb*. 2000;12:138-44.

25. RxList. Livalo (pitavastatin) drug – clinical pharmacology / [Electronic resource]. Access mode: <http://www.rxlist.com/livalo-drug/clinical-pharmacology.htm>

26. Mao Y, Yu JM, Zhan YQ et al. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012;92(14):968-73.

27. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:272-76.

28. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J Prev. Cardiol*. 2013;20(1):29-39.

29. Mao Y, Yu JM, Zhang F et al. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(7):508-12.

30. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig*. 2011;31(10):735-43.



Л.М. Яковлева

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
NO-СИНТАЗИ,
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ ТА РЕЦЕПТОРА
АНГІОТЕНЗИНУ 2 ТИПУ 1 У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ**

*Харківська медична академія післядипломної освіти
кафедра кардіології та функціональної діагностики
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Целуйко)
Салтівське шосе, 266-г, Харків, 61176, Україна
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
department of cardiology and functional diagnostics
Saltivske highway, 266-g, Kharkiv, 61176, Ukraine
e-mail: yakbon@rambler.ru*

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, поліморфізм генів
Key words: diabetes mellitus, coronary artery disease, gene polymorphism

Реферат. Поліморфізм генів ендотеліальної по-синтази, ангіотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II типа 1 у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом II типа. Яковлева Л.М. Цель исследования: изучить особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с сахарным диабетом (СД) II типа и возможные ассоциации мутации генів ендотеліальної NO-синтази (eNOs), ангіотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецептора ангиотензина II типа 1 (AT2R1) с развитием СД II типа у этих больных. Материалы и методы. Обследовано 318 больных ИБС (54 (17,0%) с СД II типа и 264 (83,0%) без диабета). Исследование полиморфизма T-786C промотора гена eNOS, инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ и полиморфизма A1166C гена AT2R1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Результаты. Установлено, что у больных ИБС с СД II типа достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия (АГ), ожирение, отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний; манифестация ИБС происходит в более молодом возрасте, ишемия миокарда чаще носит безболевой характер. При наличии СД II типа атеросклеротическое поражение коронарных артерий носит диффузный и многососудистый характер, в атеросклеротический процесс чаще вовлекаются другие бассейны. Выявлена независимая связь СД II типа с АГ, ожирением и СС генотипом полиморфизма T-786C гена eNOs. Доказано независимое отрицательное влияние D аллеля I/D полиморфизма гена АПФ и C аллеля полиморфизма A1166C гена AT2R1 на функцию почек у больных ИБС с СД II типа.

Abstract. Gene polymorphism of endothelial NO-synthase, angiotensin-converting enzyme and receptors of angiotensin II type 1 in patients with coronary artery disease and type II diabetes. Yakovleva L.M. Purpose: to study the clinical manifestations of coronary artery disease (CAD) in patients with diabetes mellitus (DM) II type and the possible association of mutations in the genes of endothelial NO-synthase (eNOS), angiotensin-converting enzyme (ACE) and receptor of angiotensin II type 1 (AT2R1) with the development of type II diabetes in these patients. Materials and methods. The study involved 318 patients with CAD, of whom 54 (17,0%) patients had type II DM and 264 (83,0%) patients -without diabetes. Study of allelic polymorphism of T-786S of eNOS gene promoter, insertion-deletion (I/D) polymorphism of ACE gene and polymorphism A1166S of AT2R1 gene was performed by polymerase chain reaction. Results. In patients with CAD and DM type II such risk factors as hypertension, obesity, family history with early onset of cardiovascular disease were significantly more common; CAD manifestation occurs at a younger age, myocardial ischemia more often has silent nature. In the presence of type II DM, coronary artery lesions were of diffuse and multivessel character, other vascular pools are often involved in the atherosclerotic process. An independent association of type II diabetes with hypertension, obesity, and CC genotype of eNOS gene T-786S polymorphism was identified in patients with CAD. Negative independent influence of ACE gene I/D polymorphism of D allele and AT2R1 gene A1166S polymorphism C allele on renal function in patients with CAD and type II DM was proved.

Цукровий діабет (ЦД), за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), належить до неінфекційних захворювань з епідемічною швидкістю росту поширеності [1]. Це

зростання відбувається, в основному, за рахунок ЦД II типу, перебіг якого асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Так ішемічна хвороба серця (ІХС) у

хворих на ЦД II типу маніфестується у 2-4 рази частіше, ніж в осіб того ж віку без діабету. Наявність ЦД II типу у хворих на ІХС визначає більш тяжкий клінічний перебіг і несприятливий прогноз захворювання, особливо при розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Результати Фремінгемського дослідження свідчать про більш високі смертність, частоту повторних ІМ та розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ЦД II типу, які перенесли ІМ [14].

ЦД II типу та атеросклероз, який є морфологічною основою ІХС, відносять до мультифакторних захворювань, у яких є спільні патогенетичні риси [1]. Так розвиток серцево-судинних ускладнень при наявності ЦД II типу пов'язують зі складним характером взаємодії патогенетичних процесів, що специфічні тільки для діабету, з механізмами, які є есенціальними також для атеросклерозу.

В ініціації розвитку атеросклерозу, інсуліно-резистентності (ІР) та судинних ускладнень при ЦД II доведена роль порушень ендотеліальної функції, які відбуваються внаслідок складної взаємодії різноманітних чинників довколишнього середовища, традиційних факторів ризику (ФР) з численними генетичними чинниками. Саме тому в останні роки значна кількість досліджень присвячена пошуку так званих «генів-кандидатів», продукти експресії яких (фермент, рецептор, структурний або транспортний білок) можуть спричинювати зрушення рівноваги між судинними вазодилататорами та вазоконстрикторами, тим самим, прямо або опосередковано, впливати на розвиток та клінічні

прояви захворювань, патогенез яких пов'язаний з ендотеліальними розладами [4, 7, 12].

Мета дослідження: вивчити особливості клінічних проявів ІХС у хворих з ЦД II типу та можливі асоціації мутації генів ендотеліальної NO-синтази (eNOs), ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та рецептора ангіотензину II типу 1 (AT₂R1) з розвитком ЦД II типу у цих хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 318 хворих на ІХС, які перебували на обстеженні та лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. До дослідження увійшли лише ті особи, у яких при проведенні селективної коронарорентрикулографії (СКВГ) були виявлені гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій (КА).

Критеріями виключення були ІМ давністю менше ніж три місяці, нестабільна стенокардія менше ніж за місяць до початку спостереження або хронічна серцева недостатність (ХСН) більше ніж ІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д.Стражеска. До дослідження не включали осіб, вік яких був меншим за 45 років, хворих з тяжкою супутньою патологією (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність II стадії, тяжкий перебіг ЦД II типу та інші). Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 1.

Згідно з поставленою метою обстежені нами хворі були розподілені на дві групи. I групу склали 54 (17,0%) хворих на ІХС з ЦД II типу, 264 (83,0%) пацієнти на ІХС без діабету увійшли до II групи.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих (n=318)

Показник	Значення
Середній вік, роки, M±m	59,2±6,9
АГ, n (%)	239 (75,2)
ЦД II типу, n (%)	54 (17,0)
ІМТ, кг/м ² , M±m	29,23±0,40
Ожиріння (ІМТ >30/м ²), n (%)	123 (38,7)
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії для чоловіків > 102 см), n (%)	132 (41,5)
Паління, n (%)	119 (37,4)
Гіперліпідемія (ЗХС >5,2 ммоль/л, та/або ХСЛПНЩ >3 ммоль/л, та/або ТГ >1,7 ммоль/л), n (%)	242 (76,1)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років), n (%)	142 (44,6)
ІМ в анамнезі, n (%)	208 (65,4)
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	52 (16,4)
ГПМК в анамнезі, n (%)	11 (3,5)

Примітки: АГ- артеріальна гіпертензія, ЗХС- загальний холестерин, ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ТГ – тригліцериди, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, включало визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD, гомілково-плечового індексу (ГПІ) та доплероультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) [10]. Всім хворим проводили навантажувальний тест (НТ) за модифікованим протоколом Bruce. СКВГ виконували методом селективної катетеризації КА за загальноприйнятою методикою [3]. Оцінювали кількість КА зі стенозом >50%, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією АНА [5], наявність дистального типу ураження КА визначали за шкалою АСС/АНА [16].

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ та поліморфізму A1166C гена AT₂R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів "SNP-ЭКСПРЕСС" виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ) за інструкцією. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Відповідно до Хельсінської декларації, всі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003 [2]. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє±стандартна похибка середнього ($M\pm m$), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Багатофакторний регресійний аналіз проводили для створення лінійного рівняння регресії. Коефіцієнти моделі розраховували за методом найменших квадратів. Відмінності коефіцієнтів регресії вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ІХС з ЦД (І група) частіше, ніж у хворих на ІХС без ЦД (ІІ група), зустрічалися ФР, які є складовими метаболічного синдрому:

АГ, ожиріння та абдомінальний тип ожиріння, $p < 0,05$ (табл. 2). ІМТ у хворих І групи у невеликому ступені, але достовірно був більше, ніж у ІІ групі ($30,59 \pm 0,53$ кг/м² та $28,76 \pm 0,25$ кг/м² відповідно, $p < 0,05$).

Відсоток хворих з гіперліпідемією був зрівняним в обох групах: 85,2% у хворих на ІХС з ЦД ІІ типу та у 74,2% у хворих без діабету (табл. 2). Згідно з рекомендаціями [8, 15], всім обстеженим нами хворим на ІХС, які не мали протипоказань, були призначені статини. Але для аналізу показників ліпідного профілю включили тільки тих пацієнтів, які приймали статини щонайменше 3 місяці в дозі, що дорівнює максимальній для кожного з препаратів, або становить 50% від неї (28 (51,8%) та 131 (49,6%) хворий І та ІІ груп відповідно). ХС ЛПНЩ та ХСЛПнеВЩ були достовірно вищими у групі хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, $p < 0,05$.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ частіше виявлялася у хворих І, ніж ІІ групи (59,3% (32), та 45,1% (110) відповідно, $p < 0,05$). У хворих з ЦД ІІ типу маніфестація ІХС відбувалася в молодшому віці, ніж у пацієнтів без діабету, $p < 0,05$.

Показник ТКІМ, збільшення якого за 0,9 мм є маркером атеросклеротичного ураження СА та розглядається як предиктор судинних катастроф [9], був у невеликому ступені, але достовірно більшим у групі хворих на ІХС з діабетом ($1,01 \pm 0,02$ та $0,96 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Зниження ГПІ менше за 0,9, яке свідчить про атеросклеротичне ураження СНК [9], було визначено більше ніж у половини хворих на ІХС з ЦД ІІ типу (55,5% (30), тоді як у ІІ групі - у 18,8% (30), $p < 0,05$). Середнє значення ГПІ у хворих І групи було достовірно нижчим, ніж у ІІ, $p < 0,05$.

Порушення функції нирок, за значенням ШКФ менше за 60 мл/хв. 1,73 м², супроводжувало перебіг захворювання у 37,0% (20) хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, що більше, ніж у хворих без діабету (23,5% (62), $p < 0,05$).

При порівнянні результатів НТ в обох групах статистично значущої різниці щодо толерантності до фізичного навантаження не встановлено, але безбольова ішемія міокарда при проведенні тесту частіше реєструвалась у хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, $p < 0,05$.

За результатами СКВГ встановлено, що у групі хворих на ІХС з ЦД ІІ типу частіше зустрічалися багатосудинне ураження КА та дифузний тип атеросклеротичного ураження коронарного русла, $p < 0,05$.

Клініко-анамнестична характеристика та результати додаткових досліджень хворих обстежених груп

Показник	I група (n=54)	II група (n=264)	p-level
Вік середній, роки, M±m	56,15±0,92	58,68±1,19	0,78
АГ, n (%)	47 (87,0)	192 (72,7)	0,04
ІМТ, кг/м ² , M±m	30,59±0,53	28,76±0,25	0,03
Ожиріння (ІМТ >30/м ²), n (%)	33 (61,1)	90 (34,1)	0,002
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії для чоловіків > 102 см), n (%)	34 (63,0)	98 (37,1)	0,004
Паління, n (%)	17 (31,5)	102 (38,6)	0,32
Гіперліпідемія, n (%)	46 (85,2)	196 (74,2)	0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л, M±m	3,2±0,4	2,6±0,2	0,03
ХС ЛП не ВЩ, ммоль/л, M±m	4,3 ±0,58	2,7±0,32	0,03
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, n (%)	32 (59,3)	110 (45,1)	0,01
Вік манифестації АГ, роки	42,80±0,65	44,15±0,32	0,06
Вік манифестації ІХС, роки	47,15±0,77	52,24±1,37	0,05
ІМ в анамнезі, n (%)	36 (66,7)	172 (65,2)	0,83
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	9 (16,7)	43(16,3)	0,88
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (5,5)	8 (3,0)	0,41
ТКІМ більше за 0,9 мм, n (%)	11 (20,4)	41 (15,5)	0,52
ТКІМ, мм, M±m	1,01±0,02	0,96±0,01	0,04
ГПІ < 0,9, n (%)	30 (55,5)	48 (18,8)	0,001
ГПІ, M±m	0,84±0,03	1,04±0,03	0,004
ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м ²), n (%)	20 (37,0)	62 (23,5)	0,04
ШКФ, мл/(хв· 1,73 м ²), M±m	55,96 ±0,72	59,85±0,82	0,04

Результати НТ (за модифікованим протоколом Bruce)

II ФКС, n (%)	12 (22,2)	66 (25,0)	0,7
III ФКС, n (%)	22 (40,7)	104 (39,4)	0,9
безбольова ішемія	18 (33,3)	36 (13,7)	0,004

Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКВГ:

односудинне ураження КА, n (%)	3 (5,5)	24 (9,1)	0,39
двосудинне ураження КА, n (%)	28 (51,9)	57,9% (153)	0,41
ураження трьох КА, n (%)	23 (42,6)	89 (33,7)	0,37
проксимальний сегмент, n (%)	32 (59,3)	172 (65,1)	0,13
дистальний сегмент, n (%)	32 (59,3)	55 (20,8)	0,001
дифузний тип ураження, n (%)	11 (20,3)	16 (6,06)	0,001

Примітки: ХСЛПнеВЩ – холестерин ліпопротеїдів невисокої щільності, ФКС – функціональний клас стенокардії напруження.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей і генотипів поліморфізму T-786C промотора гену eNOs встановлено, що в I групі хворих зустрічальність мутантного С алелю була дещо вищою, ніж в II групі - 51,9% (27) та 38,3% (72), відповідно, але вона не досягла жорстких статистичних критеріїв (p=0,08), тоді як гомозиготи за С алелем (СС генотип) у групі хворих на ІХС з ЦД II типу зустрічались

достовірно частіше, ніж у групі без діабету, p=0,05 (табл.3). Згідно з науковими даними, наявність алелю С в положенні -786 промотора гену eNOs призводить до зниження експресії гена, а недостатня кількість eNOs, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту (NO) і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [6].

У групі хворих на ІХС з ЦД II типу частіше, ніж у хворих без діабету, зустрічався мутантний С алель поліморфізму А1166С гена АТ₂Р1 - 51,9% (27) та 38,3% (72) відповідно, $p < 0,05$. Саме

з наявністю С алелю пов'язують збільшення експресії АТ₂Р1 та реалізацію негативних серцево-судинних ефектів АПІ [11,13].

Таблиця 3

Частоти розподілу алелів та генотипів генів-кандидатів, що досліджувалися, у групах обстежених хворих

Показник, n (%)	I група	II група	p-level
I/D поліморфізм гена АПФ (n=318)			
II-генотип	12 (22,2)	66 (25,0)	0,48
ID-генотип	26 (48,2)	125 (47,3)	0,72
DD-генотип	16 (29,6)	73 (27,7)	0,95
I-алель	50 (46,3)	257 (48,7)	0,65
D-алель	58 (53,7)	271 (51,3)	0,65
поліморфізм T-786C промотора гена eNOs (n=120)			
TT генотип	8 (30,8)	38 (40,4)	0,37
CT генотип	9 (34,6)	40 (42,5)	0,12
CC генотип	9 (34,6)	16 (17,0)	0,05
T-алель	25 (48,1)	116 (61,7)	0,08
C-алель	27 (51,9)	72 (38,3)	0,08
Поліморфізм А1166С гена АТ₂Р1 (n=120)			
AA-генотип	10 (38,5)	11 (11,7)	0,001
АС-генотип	11 (42,3)	56 (59,6)	0,12
СС	5 (19,2)	27 (28,7)	0,33
A-алель	31 (59,6)	78 (41,5)	0,02
C-алель	21 (40,4)	110 (58,5)	0,02

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

При аналізі частоти розподілу алелів та генотипів I/D поліморфізму гену АПФ статистично значущих відмінностей між групами обстежених хворих не виявлено.

З метою оцінки характеру зв'язку клініко-анамнестичних та генетичних показників з розвитком ЦД II типу у хворих на ІХС був проведений покроковий регресійний аналіз (табл. 4). При багатофакторному аналізі виявилось, що з розвитком діабету незалежно й достовірно пов'язані такі показники, як АГ, ожиріння та наявність СС генотипу поліморфізму T-786C гена eNOs. Причини встановленої нами асоціації ЦД II типу з СС генотипом зазначеного поліморфізму поки неясні, вони можуть бути зумовлені особливостями вибірки і потребують подальшого дослідження. Можна припустити, що у СС гомозигот суттєве зменшення експресії гена eNOs та синтезу ендотеліального NO може спричи-

нювати потужну констрикцію судин мікроциркуляторного русла та, як наслідок, розвиток ІР.

Враховуючи, що в групі хворих на ІХС з ЦД II типу відбулися більш виразні зміни показників, які можуть свідчити про поширеність атеросклеротичного процесу (табл.2), для оцінки факторів, що можуть впливати на ці показники, проведений покроковий регресійний аналіз (табл.5). Багатофакторний аналіз показав, що у хворих на ІХС з ЦД II типу наявність D алелю I/D поліморфізму гена АПФ незалежно та достовірно пов'язана з розвитком дифузного типу атеросклеротичного ураження КА за даними СКВГ. Доведено також, що наявність D алелю I/D поліморфізму гена АПФ та С алелю поліморфізму А1166С гена АТ₂Р1 достовірно пов'язана зі зниженням ШКФ, що може бути свідченням незалежного характеру впливу поліморфізму зазначених генів на функцію нирок у хворих на ІХС з ЦД II типу [11].

Зв'язок клініко-анамнестичних та генетичних чинників з розвитком ЦД II типу у хворих на ІХС (регресійний аналіз)

Показник	Бета	В	p-level
АГ	0,13	0,13	0,01
Паління	0,06	0,02	0,3
Ожиріння	0,23	0,17	0,0003
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,07	0,02	0,2
СС генотип поліморфізму T-786C гену eNOs	0,18	0,14	0,03
С алель поліморфізму A1166C гену AT ₂ R1	0,02	0,01	0,6

Примітка: в табл. 4 та 5 представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти - Бета та звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих на ІХС з ЦД II типу I/D поліморфізм гена АПФ та поліморфізм A1166C гена AT₂R1

впливають на функцію нирок, та припустити можливий внесок лельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs у розвиток ЦД II типу у хворих на ІХС.

Таблиця 5

Зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних показників та генетичних чинників у хворих на ІХС з ЦД II типу (регресійний аналіз)

Показник	Бета	В	p-level
ТКІМ			
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС	0,31	0,04	0,02
ГТІ	-0,25	-0,19	0,05
Ожиріння	0,15	0,04	0,3
Дифузний тип ураження КА за СКВГ	0,2	0,04	0,13
ГПІ			
АГ	-0,38	-0,21	0,003
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	-0,13	-0,03	0,3
ТКІМ	-0,28	-0,09	0,05
Паління	-0,31	-0,12	0,02
ШКФ			
D алель I/D поліморфізму гена АПФ	-1,9	-29,2	0,0003
С алель поліморфізм A1166C гена AT ₂ R1	-1,43	-20,7	0,002
Дифузний тип ураження КА за СКВГ	-0,14	-2,32	0,2
Дифузний тип ураження КА за даними СКВГ			
D алель I/D поліморфізму гена АПФ	0,341	0,27	0,003
ШКФ	-0,25	-0,01	0,08
ТКІМ	0,24	1,05	0,06
ІМ в анамнезі	0,43	0,53	0,001
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,13	0,07	0,3

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у хворих на ішемічну хворобу серця при наявності цукрового діабету II типу достовірно частіше зустрічаються такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань; маніфестація ІХС відбувається в більш молодому віці, ішемія міокарда частіше має безбольовий характер. При наявності цукрового діабету II типу у хворих на ІХС ураження коронарних артерій має дифузний та багатосудинний характер, до атеросклеротичного процесу частіше залучаються інші басейни.

2. Виявлено незалежний зв'язок цукрового діабету II типу у хворих на ІХС з артеріальною гіпертензією, ожирінням та СС генотипом поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази.

3. Доведено незалежний негативний вплив наявності D алелю інерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту та C алелю поліморфізму A1166C гена ангіотензину 2 типу 1 на функцію нирок у хворих на ІХС з цукровим діабетом II типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу / Б.Н. Маньковский, О.Н. Барна // Ліки України. – 2010. - №4 (140).
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М: Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
3. Соколов Ю.Н. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология / Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев. – К.: Морион, 2011. – 767 с.
4. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study / G. Thanassoulis, G.M. Peloso, M.J. Pencina [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 113-121. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
5. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association / W.G. Austen, J.E. Edwards, R.L. Frye [et al.] // *Circulation.* – 1975. – Vol. 51. – P. 5-40.
6. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozrai [et al.] // *Pathophysiology.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 157-162.
7. Ehret G.B. The Contribution of the Framingham Heart Study to Gene Identification for Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease / G.B. Ehret // *Glob. Heart.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 59-65.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / A.L. Catapano, Z. Reiner, G. De Backer [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217, N 1. – P. 3-46.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2007. – Vol. 14, Suppl 2.- P. S1-113.
10. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1399-1406.
11. Genetic polymorphisms of angiotensin-2 type 1 receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus / J. Lin, F.B. Hu, L. Qi, G.C. Curhan / *BMC Nephrol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 9. doi: 10.1186/1471-2369-10-9.
12. Lieb W. Genetics of coronary artery disease. / W. Lieb, R.S.Vasan. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, N 10. – P. 1131-1138. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005350.
13. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations / Y. Li, X. Li, N. Jia [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 82-90. doi: 10.1177/1470320312450599.
14. Qazi M.U. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study./ M.U. Qazi, S. Malik // *Glob. Heart.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 43-48.
15. Raymond T. Management of the patient with diabetes and coronary artery disease: a contemporary review / T. Raymond, R. Raymond, A.M. Lincoff. // *Future Cardiol.* – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 387-403. doi: 10.2217/fca.13.22.
16. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study) / P.W. Serruys, F. Unger, B.A. van Hout [et al.] // *Semin. Interv. Cardiol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 209-19.

REFERENCES

1. Mankowski BN, Barna ON, Cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: what is important to know a cardiologist, endocrinologist and a neurologist. *Liky Ukraine*. 2010;4(140).
2. Rebrova OY Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M: Media-Sphera 2002;312.
3. Sokolov YN, Sokolov MY, Terentev VG Coronary artery disease and interventional cardiology. K: Motion 2011;767.
4. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, Levy D, D'Agostino RB, Hwang SJ, O'Donnell CJ. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):113-21. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
5. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the AdHoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4):5-40.
6. Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zand H, Tavilani H, Nakhaee A, Mohebbi A. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology*. 2012;19(3):157-62. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.04.003.
7. Ehret GB. The Contribution of the Framingham Heart Study to Gene Identification for Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease. *Glob Heart*. 2013;8(1):59-65.
8. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
9. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weisberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen mL, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):1-113.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
11. Lin J, Hu FB, Qi L, Curhan GC. Genetic polymorphisms of angiotensin-2 type 1 receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2009;10:9. doi: 10.1186/1471-2369-10-9.
12. Lieb W, Vasani RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation*. 2013;128(10):1131-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005350.
13. Li Y, Li X, Jia N, Guo S, Chu S, Niu W. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(1):82-90. doi: 10.1177/1470320312450599.
14. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8(1):43-48.
15. Raymond T, Raymond R, Lincoff AM. Management of the patient with diabetes and coronary artery disease: a contemporary review. *Future Cardiol*. 2013;9(3):387-403. doi: 10.2217/fca.13.22.
16. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M, Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA, Hugenholtz PG. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*. 1999;4(4):209-19.



М.А. Кузнецова

ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ З ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії № 2
(зав. - академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзюк)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine»
department of hospital therapy N 2
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: anjelina.86@mail.ru

Ключові слова: пролапс мітрального клапана, дисплазія сполучної тканини, клініко-морфологічні прояви
Key words: prolapse of the mitral valve, dysplasia of connective tissue, clinical-morphological manifestations

Реферат. Дисплазія соединительной ткани у больных с пролапсом митрального клапана. Кузнецова М.А. В последнее время о дисплазиях соединительной ткани говорят и пишут очень много. Как правило, это научные статьи и обзоры, в которых преобладают сложные термины, и которые практические врачи не дочитывают до конца. А проблема, между тем, существует, и проблема очень интересная. Как известно, соединительная ткань состоит из клеток, волокон и межклеточного вещества. Так же хорошо известно, что она бывает плотная и рыхлая и распространена в организме повсеместно – кожа, кости, хрящевая ткань, стенка сосудов, строма органов и даже кровь – в основе всего лежат элементы соединительной ткани. Строение соединительной ткани хорошо изучено, и все биохимические структуры идентифицированы. Успехи молекулярной генетики позволили определить типы, структуру и локализацию генов, отвечающих за синтез различных элементов. В первую очередь нас будут интересовать волокна соединительной ткани – коллаген, основной функцией которого является поддержание формы, и эластин, обеспечивающий способность к сокращению и расслаблению. Дисплазия соединительной ткани – процесс, генетически детерминированный, т.е. в основе всего лежат мутации генов, отвечающих за синтез волокон. Мутации могут быть самые разнообразные и в самых разных генах. В результате мутаций цепи коллагена формируются неправильно. То они короче (делеция), то длиннее (инсерция), то в них включилась не та аминокислота (точечная мутация). Получаются так называемые аномальные тримеры коллагена, которые не выдерживают должных механических нагрузок. То же и с эластином. Клиническая картина будет определяться количеством и качеством мутаций. К сожалению, к проявлениям дисплазии соединительной ткани относятся не только специфический внешний вид и косметические дефекты, но и тяжелые патологические изменения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата.

Abstract. Connective tissue dysplasia in patients with mitral valve prolapse. Kuznetsova M.A. Recently dysplasia of connective tissue is much spoken and written about. As a rule, these are scientific articles and reviews in which difficult terms prevail and doctors don't read them up to the end. And the problem, meanwhile, exists, and problem is very interesting. It is known that connective tissue consists of cells, fibers and intercellular substance. It is well known that it may be dense and loose and is widespread throughout the organism – skin, bones, cartilage, vessels wall, stroma of bodies and even blood – at the basis of every element is connective tissue. The structure of connective tissue is well studied, and all biochemical structures are identified. Successes of molecular genetics allowed to define types, structure and localization of the genes which are responsible for synthesis of various elements. First of all we are interested in fibers of connective tissue – collagen with main function to maintain form, and the elastin, providing ability to reduction and relaxation. Dysplasia of connective tissue – the process genetically determined, i.e. at the basis of everything is mutations of the genes which are responsible for synthesis of fibers. Mutations may be the most various and in the most different genes. As a result of mutations collagen chains are formed incorrectly. Thus, they are shorter (deletion), or longer (insertion), they join not that amino acid (a dot mutation). So-called abnormal trimers of collagen appear, they don't maintain due mechanical loadings. The same is with elastin. The clinical picture will be defined by quantity and quality of mutations. Unfortunately, not only specific appearance and cosmetic defects belong to manifestations of dysplasia of connective tissue, but also heavy pathological changes of internal organs and the musculoskeletal apparatus.

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) (dys – витку сполучної тканини в ембріональному і пост- порушення, plasia - розвиток) - порушення роз- натальному періодах, генетично детермінований

стан, що характеризується дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини, що призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному та органовидозміненному рівнях у вигляді різних морфофункціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів з прогресивним перебігом, що визначає особливості асоційованої патології, а також фармакокінетики та фармакодинаміки ліків [7, 8, 15, 17, 20].

Протягом останніх двох десятиліть дисплазії сполучної тканини приділяється більше уваги, про що свідчить зростаюче число публікацій. Вказана обставина зумовлена як прогресуючою її частотою, викликаною накопиченням «генетичного вантажу» в популяції, так і істотною значущістю в патології дітей та дорослих [2, 11].

Частота виявлення ДСТ, за деякими даними, серед осіб молодого віку досягає 80%. При використанні жорстких критеріїв (шість і більше зовнішніх фенів) частота виявлення ДСТ знижується до 20-25%, а клінічна значущість виявлених аномалій зростає. Незважаючи на різноманіття клінічних проявів ДСТ з боку різних органів і систем, найбільш вивчені і клінічно значущі її прояви з боку серцево-судинної системи. Як відомо, ДСТ особливо часто супроводжуються змінами сполучнотканинного каркасу і клапанного апарату серця. Мова йде про малі аномалії серця (МАС), під якими прийнято розуміти доброякісні аномалії. Сьогодні описано 29 варіантів МАС, до яких відносять як добре вивчені аномалії - пролапс мітрального клапана (ПМК), дилатація кореня аорти і легеневої артерії, так і аномалії, клінічна і прогностична значущість яких до цього часу залишається до кінця не ясною (помилкові хорди (ЛХ) і аномальні трабекули (АТ) лівого шлуночка (ЛЖ), аневризма міжпередсердної перегородки (МПП), асиметричний тристулковий аортальний клапан (АТАК)) [3, 6, 11, 13, 18].

Одна з основних характеристик дисплазії сполучної тканини як дисморфогенетического феномену - фенотипічні ознаки ДСТ можуть бути відсутніми при народженні або мати дуже незначну вираженість (навіть у випадках диференційованих форм ДСТ) і, подібно до зображення на фотопапері, проявлятися протягом життя. З роками кількість ознак ДСТ і їх вираженість зростає і набуває прогресивності [9, 14, 17].

Клінічна картина буде визначатися кількістю і якістю мутацій. Цілком імовірно, що наявність функціонально неповноцінних волокон спочатку ніяк не проявиться. Але патологічний генний матеріал накопичується в поколіннях, і у членів

сім'ї з'являється то одна, то інша характерна ознака ДСТ. Поки цих ознак небагато, вони сприймаються як індивідуальна особливість, не привертаючи уваги лікарів і пацієнтів. На жаль, до проявів ДСТ належать не тільки специфічний зовнішній вигляд і косметичні дефекти, але й тяжкі патологічні зміни внутрішніх органів і опорно-рухового апарату [1, 8, 19].

Отже, до клініко-морфологічних проявів ДСТ належать:

- Скелетні зміни: астенічна статура, долихостеномелія (непропорційно довгі кінцівки), арахнодактилія (довгі тонкі пальці), різні види деформації грудної клітки, сколіози, кіфози і лордоз хребта, синдром «прямої спини», плоско-стопість та ін. Ці зміни пов'язані з порушенням будови хряща і затримкою дозрівання епіфізарної зони росту, що проявляється подовженням трубчастих кісток. В основі деформацій грудної клітки лежить неповноцінність ребрових хрящів.

- Зміни з боку шкіри: гіпереластичність, витончення, схильність до травматизації та утворення келоїдних рубців і шрамів у вигляді «цигаркового паперу».

- Зміни з боку м'язової системи: зменшення м'язової маси, у тому числі серцевої і окорухової мускулатури, що призводить до зниження скоротливої здатності міокарда та міопії.

- Патології суглобів: надмірна рухливість (гіпермобільність), схильність до вивихів і підвивихів, зумовлена слабкістю зв'язкового апарату.

- Патологія органів зору: одне з найбільш частих проявів ДСТ, представлено міопією різного ступеня, дислокацією кришталика, збільшенням довжини очного яблука, плоскою рогівкою, синдромом блакитних склер.

- Ураження серцево-судинної системи досить різноманітні і нерідко визначають прогноз. Зазвичай діагностуються анатомічні зміни клапанів серця: дилатація фіброзних кілець та пролапси, аномальні хорди, розширення висхідного відділу аорти і легеневої артерії з подальшим формуванням мішотчатої аневризми. Крім того, деформації грудної клітки і хребта призводять до розвитку різних типів торакодіафрагмального серця.

- Ураження судин проявляється аневризматичними розширеннями артерій середнього і дрібного калібру і дуже часто - варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

- Бронхолегеневі ураження стосуються як бронхіального дерева, так і альвеол. Найчастіше

діагностується бронхоектази, проста й кістозна гіпоплазія, бульозна емфізема і спонтанний пневмоторакс.

• До патології нирок відносять нефроптоз і реноваскулярні зміни [4, 5, 10].

ПІДСУМОК

Таким чином, клінічна симптоматика при ПМК різноманітна і не вичерпується ураженням лише серцево-судинної системи. Сукупність зазначених вище проявів дисплазії сполучної

тканини виводить пролапс мітрального клапана далеко за рамки органоспецифічної проблеми і вимагає цілеспрямованого діагностичного пошуку для виявлення можливих змін внутрішніх органів. З другого боку, наявність тих або інших диспластикозалежних вісцеральних аномалій, очевидно, має служити підставою до проведення ультразвукового дослідження серця для діагностики безсимптомного ПМК [5, 6, 12, 16].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барт Б.Я. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневакская // Терапевт. архив. — 2003. — № 1. — С. 10-15.
2. Громова О.А. Возможные молекулярные механизмы влияния дефицита магния и оротовой кислоты на дисплазию соединительной ткани / О.А. Громова // Эстетическая медицина. — 2008. — Т. VII, № 4. — С. 3-11.
3. Демин В.Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста / В.Ф. Демин, С.О. Ключников, М.А. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — № 1. — С. 50-56.
4. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана / А.В. Клеменов // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — №1 — С. 87-89.
5. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Изд. 3-е, перераб. и доп. — М.: Интегра, 2006. — 72 с.
6. Моисеев С. Пролапс митрального клапана: актуальные аспекты / С. Моисеев // Врач.—2005.— № 11— С.19-22.
7. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани: рос. рекомендации / Всерос. науч. общество кардиологов — секция дисплазии соединительной ткани. — М., 2009.
8. Нечаева Г. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. Нечаева, И. Викторов, И. Друк // Врач. — 2006. — № 1. — С. 19-23.
9. Острополец С.С. Дисплазия сполучної ткани — захворювання або третій стан? / С.С. Острополец // Тези VIII Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті чл.-кор. НАН, АМН України, РАМН, проф. В.М. Сидельникова (1928–1997). — К., 2006. — С. 66.
10. Полиморфизм клинических проявлений соединительнотканых дисплазий / В.И. Маколкин, В.И. Подзоляков, А.В. Радионов [и др.] // Терапевт. архив. — 2004. — № 11. — С. 77-80.
11. Пролапс митрального клапана: современные представления о номенклатуре / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Д.В. Гришин [и др.] // Эпидемиол. терапевт. журнал. — 2004. — № 3. — С. 98-103.
12. Филипенко П.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана / П.С. Филипенко, Ю.С. Малоокая // Клинич. медицина. — 2006. — № 12 — С. 13-19.
13. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2006ю — Vol. 48, N 3. — P. 148.
14. Franca H.H. An interpretation - mitral valve prolapse syndrome / H.H. Franca // Arq. Bras. Cardiol. — 2000. — Vol. 74, N 5. — P. 453-458.
15. Kumar P.D. Is mitral valve prolapsed a manifestation of adolescent growth spurt. / P.D. Kumar // Med. Hypothes. — 2000. — Vol. 54, N 2. — P. 189-192.
16. Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 1298-1304.
17. Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz [et al.] // Forensic. Sci. Int. — 2007. — Vol. 171, N 2-3. — P. 127-130.
18. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups / M. Theal, K. Sleik, S. Anand [et al.] // Can. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 20, N 5. — P.511-515.
19. Risk, determinants and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community / J.-F. Avierinos, D. Detaint, D. Messika-Zeitoun [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 101, N 5. — P.662-667.
20. Stefanaidas C. Mitral valve prolapse, the merchant of Venice or much ado about nothing / C. Stefanaidas, P. Toutouzas // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 255-258.

REFERENCES

1. Bart BYa, Benevskaya VF. Prolapse of the mitral valve in practice physician and cardiologist. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;1:10-15.
2. Gromova OA. A possible molecular mechanisms of the effect of magnesium deficiency and orotovoic acid dysplasia of connective tissue. *Esteticheskaya meditsina*. 2008;7(4):3-11.
3. Demin VF, Klyuchnikov SO, Klyuchnikova MA. The value of the connective tissue dysplasia in pathology in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2005;1:50-6.

4. Klemenov AV. Extracardiac manifestations of connective tissue dysplasia with mitral valve prolapse. Ros. kardiolog. zhurn. 2004;1:87-89.
5. Klemenov AV. Primary mitral valve prolapse. 3-e, pererab. i dop. 2006;72.
6. Moiseev S. Mitral valve prolapse: Current Aspects. Vrach. 2005;11:19-22.
7. Hereditary disorders structure and function of connective tissue. Rosiyskie rekomendatsii. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov – sektsiya displazii soedinitel'noy tkani. M. 2009.
8. Nechaeva G, Viktorova I, Druk I. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic characteristics, association with other diseases. Vrach. 2006;1:19-23.
9. Ostropelets' SS. Connective tissue dysplasia - a disease or a third state? Tezi VIII Vseukraïns'koï naukovo-praktichnoï konferentsii «Aktual'ni pitannya pediatriï», prisvyachenoï pam'yati chl.-kor. NAN, AMN Ukraïni, RAMN, profesora V.M. Sidel'nikova (1928–1997). Kiïv. 2006:66.
10. Makolkin VI, Podzolyakov VI, Radionov AV. Polymorphism of clinical manifestations of connective tissue dysplasia. Terapevticheskii arkhiv. 2004;11:77-80.
11. Dyadyk AI, Bagriy AE, Grishin DV, Samoylova OV, Tyurkyan KR. Mitral valve prolapse: modern ideas about the item, epidemiology, diagnosis, prognosis and tactics. Ukraïns'kiy terapevtichnyi zhurnal. 2004;3:98-103.
12. Filipenko PS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. Klin. meditsina. 2006;12:13-19.
13. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Amer. Coll. Cardiol. 2006;48(3):148.
14. Franca HH. An interpretation - mitral valve prolapse syndrome. Arq Bras Cardiol 2000;74(5):453-8.
15. Kumar PD. Is mitral valve prolapsed a manifestation of adolescent growth spurt. Med. Hypothes. 2000;54(2):189-92.
16. Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1298-1304.
17. Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz [et al.] // Forensic. Sci. Int. – 2007. – Vol. 171, N 2-3. – P. 127-130.
18. Theal M, Sleik K, Anand S, Yi Q, Yusuf S, Lonn E. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. Can. J. Cardiol. 2004;20(5):511–5.
19. Avierinos J-F, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Mohty D, Enriquez-Sarano M. Risk, determinants and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community. Am. J. Cardiol. 2008;101(5):662–7.
20. Stefanaidas C, Toutouzas P. Mitral valve prolapse, the merchant of Venice or much ado about nothing. Eur. Heart J. 2000;21:255-8.



УДК 616.831-005.1-036.1:616.89-008.45/48

Ю.Д. Залісна

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ШЕМІЇ МОЗКУ НА ТЛІ ВИРАЖЕНИХ ЗНИЖЕНЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

кафедра неврології та рефлексотерапії

(зав. – проф. Н.К. Мурашко)

вул. Дорогожиська 9, Київ, 04114, Україна

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik

department of neurology and reflex the therapy

Dorogozhyc'ka str., 9, Kyiv, 04114, Ukraine

e-mail: zyuulianna@gmail.com

Ключові слова: *хронічна ішемія мозку, когнітивні порушення, клініко-неврологічні прояви когнітивних порушень, нейропсихологічне тестування*

Key words: *chronic ischemia, cognitive impairment, clinical and neurological signs of cognitive impairment, neuropsychological tests*

Реферат. *Клинические особенности развития хронической ишемии мозга на фоне выраженного снижения когнитивных функций. Залесная Ю.Д. В статье представлены результаты анализа формирования когнитивной недостаточности при хронической ишемии мозга (ХИМ), ведущую роль в котором играет*

поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных и подкорковых структур головного мозга (феномен разобщения). Механизм формирования разобщения связывается в первую очередь с артериальной гипертензией, которая приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки микроциркуляторного русла. Для сосудистой мозговой недостаточности и заболеваний с преимущественным поражением базальных ганглиев более характерны интеллектуальная инертность, брадифрения и снижение концентрации внимания. По данным проведенных исследований, хроническая ишемия мозга (ХИМ) регистрируется у 20-30% лиц трудоспособного возраста. Основными этиологическими формами ХИМ считаются гипертоническая, атеросклеротическая и смешанная. Для ХИМ II стадии характерно формирование неврологических синдромов (псевдобульбарный, пирамидный, экстрапирамидные, атактический), усиление когнитивных расстройств, что становится причиной временной и стойкой утраты трудоспособности больных, снижает качество их жизни. Целью исследования было определение особенностей когнитивных нарушений у больных с ХИМ (гипертонического и смешанного генеза) и их взаимосвязь с клинико-неврологическими проявлениями заболевания. На основании полученных данных с помощью клинического обследования и нейропсихологического тестирования выявлены выраженные процессы истощаемости внимания и более высокий риск прогрессирования когнитивных нарушений в группе со смешанной формой (гипертонической и атеросклеротической) хронической ишемией мозга.

Abstract. Clinical features of development of chronic cerebral ischemia against background of pronounced decrease of cognitive functions. Zalisna Yu.D. *The paper presents the results of analyses of cognitive failure in chronic cerebral ischemia (CCI) with lesion of deep divisions of the brain white matter and basal ganglia, leading to disruption of communication of frontal and subcortical brain structures (the phenomenon of separation). Mechanism of separation primarily is associated with hypertension, which leads to secondary changes of the vascular wall microvasculature. For cerebral vascular insufficiency and for diseases, primarily involving basal ganglia, intellectual inertia, bradyphreniya and decreased concentration are more common. According to studies, chronic cerebral ischemia (CCI) is recorded in 20-30% of people of working age. The main etiological forms of CCI are considered to be hypertensive, atherosclerotic and mixed. For CCI of the second stage formation of neurological syndromes (pseudobulbar, pyramidal, extrapyramidal, atactic), increased cognitive disorder that causes temporary or permanent disability of patients, reduction of their quality of life are characteristic. The aim of the study was to determine the characteristics of cognitive impairment in patients with CCI (hypertonic and mixed origin) and their relationship to clinical and neurological manifestations of the disease. Based on the data obtained through clinical examination and neuropsychological testing, marked processes of attention exhaustion and a higher risk of progression of cognitive impairment in the group with a mixed form (hypertension and atherosclerotic) were revealed.*

Судинні ураження головного мозку часто призводять до значного зниження когнітивних функцій, що є одними з основних функцій людини. Можливості пам'яті, уваги, інтелекту формують особистість індивідуума, визначають успішність у навчанні, у професійній діяльності, визначають його професійний і соціальний статус. На цей час виділяють такі синдроми когнітивних розладів (КР): деменція - і недементні (додементні) розлади, коли порушення ще не досягають ступеня тяжкості деменції, не викликають соціальної та побутової дезадаптації, але вже призводять до ускладнень при здійсненні складних повсякденних дій і навчання [1, 2]. Таких пацієнтів багато і саме вони представляють основну масу працездатного населення. В іноземній літературі стадія додементних когнітивних розладів (ДКР) має назву "mild cognitive impairment" (помірне когнітивне зниження). До недавнього часу основна увага приділялася тяжким когнітивним розладам (деменції). Деменція є результатом досить тривалого прогресування судинного або дегенеративного ураження головного мозку. Останнім часом велика увага стала

приділятися проблемі помірних когнітивних порушень (ПКП), які, ймовірно, є початком більш виражених когнітивних порушень, тобто деменції [5, 8]. ПКП вважають набуті порушення в одній або декількох когнітивних сферах порівняно з попереднім більш високим рівнем у результаті органічного захворювання головного мозку, що виходять за рамки вікової норми, але не призводять до втрати незалежності й самостійності в повсякденному житті. Поширеність ПКП у старших вікових групах велика й досягає 11-17% серед осіб старше 65 років. У значному відсотку випадків ПКП мають прогресуючий характер і з часом трансформуються в деменцію. Більшість досліджень у цей час присвячена когнітивним розладам у пацієнтів похилого віку. Але, як показує щоденна неврологічна практика, ДКР досить часто зустрічаються у пацієнтів молодого й середнього віку. Помірні когнітивні розлади (термін був включений до МКХ-10 як самостійна діагностична одиниця) можуть бути використані як діагноз за наявності таких умов: зниження пам'яті, уваги або здатності до навчання; скарги пацієнта на підвищену стомлюваність

при виконанні розумової роботи; наявність об'єктивно виявлених порушень пам'яті з урахуванням віку та рівня освіти хворого; нормальна активність у повсякденному житті; нормальний загальний стан когнітивних функцій (відсутність деменції) [6, 7, 9].

Зазначені розлади мають органічну природу. Синдром ПКП характеризується клінічною поліморфністю, яка відображає патогенетичну різноманітність цього стану. Найчастіше на перший план виходить прогресуюче погіршення пам'яті (за Р. Petersen - «амнестичний тип ПКП»). Цей тип порушень є провісником розгорнутої картини хвороби Альцгеймера [8]. Інша поширена форма нейродегенеративного процесу - деменція з тільцями Леві - дебютує з порушень зорово-просторового сприйняття. Для судинної мозкової недостатності та захворювань з переважним ураженням базальних гангліїв більш характерні інтелектуальна інертність, брадіфренія і зниження концентрації уваги. За даними проведених досліджень, хронічна ішемія мозку (ХІМ) реєструється у 20-30% осіб працездатного віку. Основними етіологічними формами ХІМ вважаються гіпертонічна, атеросклеротична і змішана [1, 2, 3]. Для ХІМ II стадії характерне формування неврологічних синдромів (псевдобульбарний, пірамідний, екстрапірамідний, атактичний), посилення когнітивних розладів, що стає причиною тимчасової та стійкої втрати працездатності хворих, знижує якість їхнього життя [1, 3, 4]. Провідну роль у формуванні когнітивної недостатності при ХІМ відіграє ураження глибинних відділів білої речовини головного мозку і базальних гангліїв, що призводить до порушення зв'язку лобних і підкіркових структур головного мозку (феномен роз'єднання). Механізм формування роз'єднання зв'язується в першу чергу з артеріальною гіпертензією, яка призводить до вторинних змін судинної стінки мікроциркуляторного руслу.

Мета дослідження: визначити особливості когнітивних порушень у хворих з ХІМ II ступеня (гіпертонічного та змішаного генезу) та їх взаємозв'язок з клініко-неврологічними проявами захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вирішення поставлених завдань у дослідження були включені 67 пацієнтів обох статей у віці від 45 до 60 років з діагнозом ХІМ II ступеня. Середній вік обстежених становив $52,1 \pm 1,2$ року, тривалість захворювання - $9 \pm 4,2$ року. Діагноз встановлювався з урахуванням характеристики клініко-неврологічного синдрому

відповідно до класифікації судинних захворювань головного мозку, яку рекомендує МКХ-10.

Пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні і знаходилися на лікуванні в Дорожній клінічній лікарні № 1 ст. Київ. Усім хворим проводили методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження в динаміці; психо-діагностичні тести ((Mini-Mental State Examination (MMSE), інструментальне обстеження (хронобіологічна структура АТ за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ); магнітно-резонансна томографія головного мозку; ультразвукове дуплексне сканування судин голови та ший (УЗДС); лабораторне дослідження; статистичне опрацювання даних за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA 6.0».

За типом розвитку ХІМ пацієнти були розподілені на групи: 1 групу склали 32 хворі на гіпертонічну ХІМ (ГХІМ) та 2 групу склали 33 хворі на змішану форму ХІМ (ЗХІМ). У дослідження не включали хворих, які мають клінічно виражені неврологічні і психічні порушення, включаючи розсіяний склероз, пухлини мозку, нейроінфекції, хворобу Альцгеймера, виражену деменцію, хворобу Паркінсона, гідроцефалію та лікворогіпертензивний синдром, епілепсію, інсульт. З урахуванням скарг нами була розроблена схема тестування, яка включала дослідження психічного статусу (за шкалою КШОПС), депресії (за шкалою Мантгомері-Асберга) і тривожності (за шкалою Гамільтона), а також дослідження пам'яті (запам'ятовування 10 слів) і уваги (таблицями Шульте), тест балансування на одній нозі (ТБН). Результати ТБН вважалися патологічними, якщо пацієнт був не здатен стояти на одній нозі протягом 5 секунд і більше.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведеному аналізі обстежених хворих найбільш частими скаргами були: головний біль, запаморочення, шум у вухах і голові, емоційна лабільність, нестійкість при ходьбі, порушення сну і пам'яті. У хворих з ХІМ змішаного генезу статистично достовірно ($p < 0,05$) була вище інтенсивність порушень сну, пам'яті й нестійкості при ходьбі. Оцінка суб'єктивних скарг пацієнтів на ХІМ представлена в таблиці 1.

Результати нейропсихологічного тестування показали, що у хворих мають місце помірні когнітивні порушення різного ступеня виразності. Дослідження за допомогою шкали КШОПС та оцінка порушень когнітивних функцій за шкалою батареї лобової дисфункції (БЛД) в обстежених хворих представлена в таблиці 2.

Таблиця 1

Оцінка суб'єктивних скарг пацієнтів з ХІМ ($M \pm m$)

Симптоми	1-а група ГХІМ II ст. (n=32)	2-а група ЗХІМ II ст. (n=33)
головний біль	1,72±0,24	1,41±0,17
запаморочення	1,53±0,15	1,76±0,13
шум у голові та вухах	1,45±0,16	1,74±0,12
емоційна лабільність	1,48±0,19	1,79±0,17
нестійкість при ході	1,37±0,12	1,67±0,14*
порушення сну	1,17±0,16	2,12±0,21*
порушення пам'яті	1,48±0,14	2,35±0,27*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами порівняння з рівнем значущості $p < 0,05$.

При порівнянні результатів шкали КШОПС і БЛД між групами когнітивні зниження виявлені з рівною частотою, проте грубі помилки при виконанні тестів частіше допускали пацієнти 2-ї групи. Порівняння між групами були статистично недостовірні ($p > 0,05$). Проведена оцінка порушень короткострокової та довгострокової пам'яті (тест А.Р.Лурія запам'ятовування 10 слів), представлена в таблиці 3.

Таблиця 2

Оцінка порушень когнітивних функцій за шкалою КШОПС ($M \pm m$)

Показник	1-а група ГХІМ II ст. (n=32)	2-а група ЗХІМ II ст. (n=33)
Середній бал за шкалою КШОПС	26,3±1,1	25,4±1,2
Середній бал за шкалою (FAB)	17,2±1,6	15,6±1,4

При дослідженні мнестичної діяльності за тестом А.Р.Лурія (запам'ятовування 10 слів) в обох групах хворих на ХІМ виявлені порушення в безпосередній та відстроченій кількості слів, відтворених хворими. Статистично достовірні відмінності в групах хворих відзначалися при проведенні 1,2,5 спроб і при відстроченому

відтворенні ($p < 0,05$). У результаті органічних (судинних) змін у головному мозку відзначаються астенічні розлади, що виражаються в підвищеній дратівливості, слабкості. Виразеним порушенням при цьому захворюванні є підвищена виснаженість психічних процесів. При цьому виділяються два основних типи виснаження: гіперстенічний тип - чергування швидкого темпу (особливо спочатку) зі зниженням, потім знову збільшення темпу. Крива часу відшукування чисел на таблицях Шульте має ламаний, зигзагоподібний характер. Гіпостенічний тип - зниження темпу і якості виконання завдання з часом, а особливо до кінця прийому і при тривалому інтелектуальному навантаженні. Гіпостенічний тип свідчить про прогресивний перебіг. У наших хворих першої групи переважав гіперстенічний тип кривої 68%, а в другій групі – у 72% при виконанні таблиць Шульте. Аналіз типів кривої свідчить про більш виражені процеси виснаженості уваги і більш високий ризик прогресування когнітивних порушень у групі зі змішаною (гіпертонічною та атеросклеротичною) ХІМ. При проведенні кореляції між тестом балансування на одній нозі (ТБН) і результатами таблиць Шульте в обох групах достовірний взаємозв'язок був відсутній.

Таблиця 3

Оцінка порушень короткострокової та довгострокової пам'яті. Тест А.Р. Лурія запам'ятовування 10 слів

Тест	Кількість слів, відтворених хворими	
	1-а група ГХІМ II ст. (n=32)	2-а група ЗХІМ II ст. (n=33)
Спроба 1	5,00±0,22	4,21±0,18*
Спроба 2	5,73±0,18	5,43±0,22
Спроба 3	6,50±0,19	5,62±0,17*
Спроба 4	6,34±0,18	5,65±0,22
Спроба 5	6,69±0,23	5,79±0,21*
Спроба 6	6,72±0,24	6,32±0,26
Відстрочене запам'ятовування	5,53±0,13	4,32±0,12*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами порівняння з рівнем значущості $p < 0,05$.

ПІДСУМОК

На підставі отриманих даних за допомогою клінічного обстеження та нейропсихологічного тестування виявлені виражені процеси виснаженості уваги і більш високий ризик прогресування когнітивних порушень у групі зі змішаною формою (гіпертонічною та атеросклеротичною) хронічної ішемії мозку.

сування когнітивних порушень у групі зі змішаною формою (гіпертонічною та атеросклеротичною) хронічної ішемії мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артемьев Д.В. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте: метод. рекомендации / Д.В. Артемьев, В.В. Захаров, О.С. Левин. – М., 2005. – 48 с.
2. Дамулин И.В. Терапевтические возможности при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / И.В. Дамулин // Рус. мед. журнал. – 2001. – № 7-8. – С. 310–313.
3. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 8. – С. 72–79.
4. Маркин С.П. Поражение головного мозга при сахарном диабете: метод. рекомендации / С.П. Маркин. – Воронеж, 2005. – 26 с.

5. Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia / T. Erkinjuntti // J. Neurol. Transm Suppl. – 2002. – Vol. 63. – P. 91-109.
6. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti // Front Neurol. Neurosci. – 2009. – Vol. 24. – P. 79-85.
7. Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke / T. Erkinjuntti // Cerebrovasc. Dis. 2007. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 189-194.
8. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? / J.S. Meyer, G. Xu, J. Thornby [et al.] // Stroke.-2002.-Vol.33, N 8.-P. 1981-1985.
9. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia / G.C. Román, P. Sachdev, D.R. Royall, [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2004. – Vol. 226, N 1-2. – P. 81-87.

REFERENCES

1. Artemyev DV, Zakharov V, Levin OS. Aging and neurodegenerative disorders: cognitive and motor impairment in the elderly. Guidelines. Moscow, 2005;48.
2. Damulin IV. Therapeutic Potential in Alzheimer's disease and vascular dementia . Russian Medical Journal. 2001;7(8): 310-13.
3. Levin O. Encephalopathy: current understanding of the mechanisms of development and treatment «Consilium medicum». 2006;8(8):72-79.
4. Markin SP. Brain damage in diabetes. Guidelines. Voronezh, 2005;26.
5. Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. J Neural Transm Suppl. 2002;(63):91-109.

6. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. Front Neurol Neurosci. 2009;24:79-85.
7. Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. Cerebrovasc Dis. 2007;24(1):189-94.
8. Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke. 2002;33(8):1981-5.
9. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, Arizaga R, Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. J Neurol Sci. 2004;226(1-2):81-87.



**О.П. Колеснік¹,
А.І. Шевченко¹,
В.О. Туманський²,
М.А. Шишкін²,
А.В. Евсеєв²**

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ АПОПТОЗУ В ПЕРВИННІЙ ПУХЛИНІ ХВОРИХ НА РАННІХ СТАДІЯХ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ З ЕФЕКТИВНІСТЮ АД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет
кафедра онкології¹
(зав. – проф., А.І. Шевченко)
кафедра патологічної анатомії²
(зав. – проф., В.О. Туманський)
вул. Культурна, 177А, Запоріжжя, 69040, Україна
Zaporozhye regional clinical oncology center
chair of oncology ZSMU
Kulturnaya str. 17A, Zaporozhye, 69040, Ukraine
e-mail: kap_kan@mail.ru

Ключові слова: апоптоз, ад'ювантна хіміотерапія, недрібноклітинний рак легенів, виживання
Key words: apoptosis, adjuvant chemotherapy, non-small cell lung cancer, survival

Реферат. Связь уровня апоптоза в первичной опухоли больных на ранних стадиях немелкоклеточного рака легких с эффективностью адъювантной полихимиотерапии. Колесник А.П., Шевченко А.И., Туманский В.А., Шишкин М.А., Евсеєв А.В. Лечение больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ) остается важным вопросом современной онкологии. Одним из методов лечения, позволяющих улучшить прогноз после операции, является адъювантная полихимиотерапия (АПХТ). В современной литературе нет единого мнения относительно того, кому необходимо назначать АПХТ. Однако в последнее время авторы все чаще указывают на необходимость использования молекулярных маркеров для индивидуализации назначения АПХТ. Целью нашего исследования было изучение связи уровня апоптоза в первичной опухоли больных с ранними стадиями НМКРЛ с эффективностью АПХТ. В исследование, которое было проведено в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере с июня 2008 по декабрь 2012 года, включено 254 больных с I-II стадиями НМКРЛ. Экспрессию протеина p53 выражали как процент позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток в общей популяции. Высокой считали экспрессию при наличии >25% позитивно окрашенных клеток. Результаты: Определение уровня апоптоза в опухоли лёгкого на основании экспрессии маркера p53 выполнено у 220 пациентов. Не выявлено прогностического значения уровня экспрессии p53 у больных с ранними стадиями НМКРЛ ($p=0,65$). Отмечена значимая связь между возрастом ($p=0,039$), полом ($p=0,009$) и уровнем апоптоза в первичной опухоли у больных с ранними стадиями НМКРЛ. В группе больных с низкой экспрессией p53 в опухоли отмечена худшая выживаемость при проведении АПХТ ($p=0,009$). А у больных с высоким уровнем экспрессии p53 проведение АПХТ значительно улучшило выживаемость ($p<0,001$). Таким образом, проведение АПХТ у больных с I-II стадиями НМКРЛ необходимо при высоком уровне апоптоза ($\geq 25\%$).

Abstract. Link of apoptosis level in the primary tumor at early stages of non-small cell lung cancer with efficacy of adjuvant polychemotherapy. Kolesnik O.P., Shevchenko A.I., Tumansky V.O., Shyshkin M.A., Yevseyev A.V. One of the important questions in modern oncology is treatment of patients with early stages of non-small cell lung cancer (NSCLC). Adjuvant polychemotherapy (APCT) can help to improve prognosis after operation. In modern literature there is no unified opinion as for patients in need of adjuvant chemotherapy. However, now investigators indicate to necessity to use molecular markers for individualization of APCT. The aim of our study was to assess correlation between apoptos level in primary tumor in patients with early stages of NSCLC with effectiveness of APCT. Study was conducted by the chair of oncology of Zaporozhye state medical university since June 2008 to Dec 2012. 254 patients with I-II stages of non-small cell lung cancer were included in the study. Expression of p53 was evaluated as percent of positively stained nucleus tumor cells in general population. More than 25% of positively stained nucleus tumor cells meant high p53 expression. Results: We performed assessment of apoptosis level with the help of p53 expression in 220 patients. No prognostic significance of p53 level expression in patients with early stages of non-small cell lung cancer ($p=0,65$) was revealed. There was significant correlation between age ($p=0,039$), sex ($p=0,009$) and apoptosis level in primary tumor in patients with early stages of NSCLC. Worse survival was noted in group of patients with low p53 expressions after adjuvant chemotherapy ($p=0,009$). But in patients with high level of p53 expression adjuvant chemotherapy significantly increased survival ($p<0,001$). So, adjuvant chemotherapy in patients with I-II stages of NSCLC is necessary to be carried out in cases of high p53 expression level.

Лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) залишається важливим питанням сучасної онкології. Це зумовлено тим, що навіть після радикально виконаного хірургічного втручання у 50% хворих настає прогресування захворювання, що стає причиною загибелі пацієнтів. Одним із методів лікування, що дозволяють покращити прогноз після операції, є ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ). У сучасній літературі не існує єдиної думки відносно того, кому необхідно призначати АПХТ. Однак останнім часом автори все частіше вказують на необхідність використання молекулярних маркерів для індивідуалізації призначення АПХТ [4, 5, 7, 8, 10].

Метою нашого дослідження було вивчення зв'язку рівня апоптозу в первинній пухлині хворих з ранніми стадіями НДКРЛ з ефективністю АПХТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження, до якого було включено 254 хворих з I-II стадією НДКРЛ, було проведене на кафедрі онкології Запорізького державного медичного університету з червня 2008 по грудень 2012 року. Середній вік пацієнтів становив 60,7 року (95% ВІ, 59,7-61,7). Усім хворим проведено хірургічне лікування в об'ємі лобектомії або пневмонектомії з наступним патоморфологічним дослідженням видаленого препарату. Для імуногістохімічного дослідження препарати фіксували в забуференому 10% формаліні та заливали в парафін. На прецизійному ротаційному мікромомі НМ 3600 (фірми «MICROM Laborgeräte GmbH», Німеччина) виготовляли серійні зрізи товщиною 3 μ , які розміщували на адгезивні предметні скельця «Super Frost Plus» (фірми «Menzel Glaser», Німеччина). Після депарафінації та регідратації зрізів проводили високотемпературне демаскування антигенів шляхом нагрівання на водяній бані в Трис-ЕДТА буфері (рН=9,0) та інгібуванням ендогенної пероксидази шляхом інкубації протягом 10 хвилин у 3% розчині перекису водню. Після 30-хвилинної інкубації з первинними антитілами проводилась їх візуалізація за допомогою системи детекції EnVision+ FLEX з хромогеном DAB+ (фірми «ДАКО», США). Після проявлення результатів імуногістохімічної реакції зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра та заключали в бальзам. Етапи обробки матеріалу, а також протоколи імуногістохімічного дослідження детально викладені у відповідних монографіях [3, 6], особливості проведення імуногістохімічного забарвлення для виявлення тих чи інших антигенів

деталізовані в інструкціях фірми-виробника відповідних антитіл.

Імуногістохімічне дослідження проводили в парафінових зрізах легені з використанням моноклональних антитіл: *Mo a-Hu p53 Protein, Clone DO-7* проти білка *p53*, та системи візуалізації EnVision+ FLEX («ДАКО», США) відповідно до рекомендацій цих фірм щодо їх використання.

Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом за допомогою мікроскопа AxioPlan 2 (фірми «Carl Zeiss», Німеччина). Експресію протеїну *p53* виражали як відсоток позитивно забарвлених ядер пухлинних клітин у загальній популяції. Високою вважали експресію при наявності >25% позитивно забарвлених клітин.

АПХТ проведена 80 хворим з I - II стадіями НМКРЛ, котрим проводилось дослідження експресії *p53*. У 140 пацієнтів додаткове лікування не проводилось. АПХТ включала 2-3 курси платиновмісної хіміотерапії (цисплатин 80мг/м² 1 день, етопозид 120 мг/м² з 1-ї по 3-ю добу, інтервал між курсами 21 день). Хіміотерапевтичне лікування починали не пізніше 21 дня після оперативного лікування.

Нами простежено виживання усіх включених до дослідження хворих. Для цього використовували телефонні дзвінки та прямі контакти з хворими, зв'язок з районними онкологами, а також дані Запорізького обласного канцер-реєстру.

Статистичну обробку матеріалу виконували в ліцензованій версії програми Statistica 6,0. Для оцінки зв'язку між різними клініко-морфологічними факторами використовували критерій χ^2 та тест Пірсона. Оцінку виживання проводили за допомогою функції Kaplan-Meier. Різницю виживання окремих груп досліджували за допомогою критерію log-rank. Рівень значущості визначали як $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення рівня апоптозу в пухлинах легені, засновуючись на експресії маркеру *p53*, виконано у 220 хворих. При цьому відсутність забарвлення відзначена у 54 хворих (24,5%), ще в 40 пацієнтів у препаратах виявлено забарвлення до 25% клітин (18,2%). Таким чином, у 94 хворих з ранніми стадіями НДКРЛ (42,7%) відзначена низька експресія *p53* – низький рівень апоптозу. На рисунку 1 представлений мікропрепарат пацієнта з низьким рівнем апоптозу, на рисунку 2 – з високим рівнем.

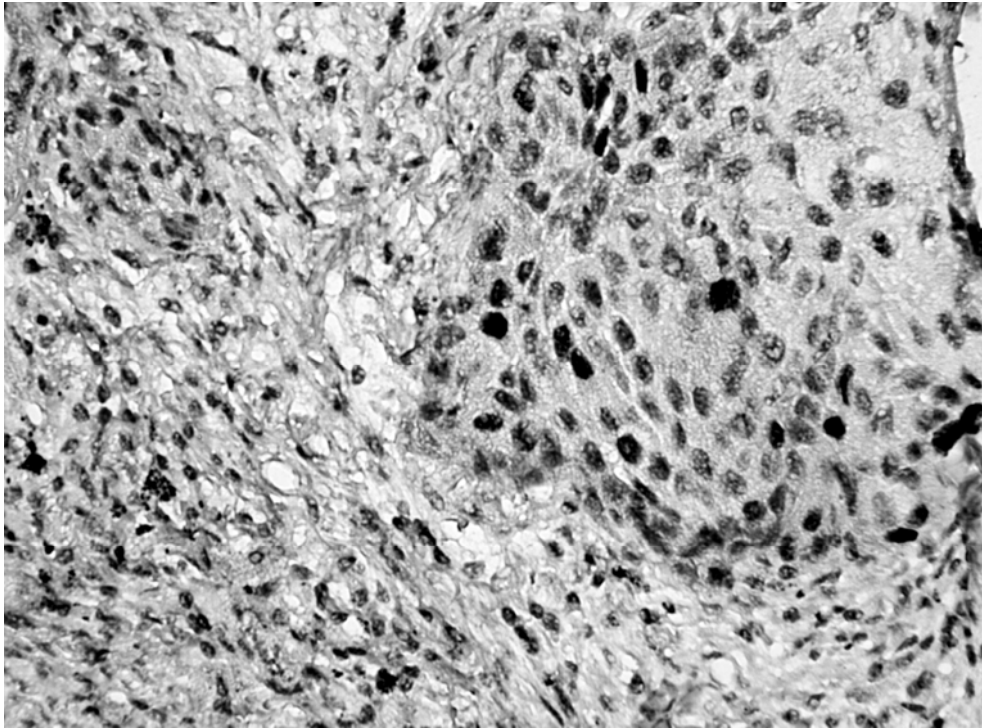


Рис. 1. Низький рівень експресії p53

Як видно з представленої таблиці, відмічається значна відмінність рівня експресії p53 у хворих з різним віком ($p=0,039$). У хворих середнього віку відмічається значна перевага високого індексу. Також констатована наявність зв'язку між рівнем апоптозу в пухлині та статтю хворого. У пацієнтів чоловічої статі частіше ніж

у жінок виявлялась висока експресія p53 ($p=0,009$). Не відзначено зв'язку між локалізацією, гістологічною формою, морфологічним диференціюванням пухлини, критеріями T, N, стадією захворювання та рівнем апоптозу. Також у хворих з АПХТ та без додаткового лікування не відзначено різниці за рівнем експресії p53.

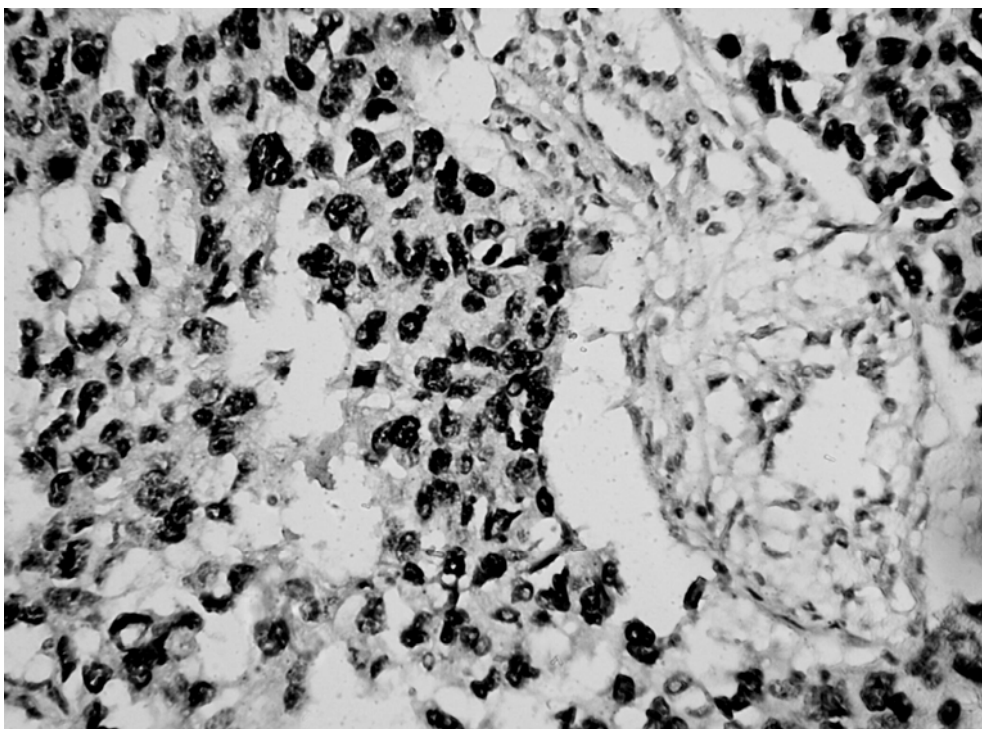


Рис. 2. Високий рівень експресії p53

Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від рівня експресії p53

Характеристика	Експресія p53		p
	низька експресія n=94	висока експресія n=126	
Вік			
<59	34	67	0,039
60-74	58	56	
75-89	2	3	
Стать			
Чоловіки	70	111	0,009
Жінки	24	15	
Гістологічний тип пухлини			
Неплоскоклітинний рак	42	50	0,46
Плоскоклітинний рак	53	76	
Морфологічне диференціювання пухлини			
G1	24	28	0,59
G2	45	66	
G3-4	25	31	
pT			
T1	14	15	0,81
T2	78	108	
T3	2	3	
pN			
N0	70	92	0,81
N1	24	34	
Стадія			
I стадія	68	89	0,78
II стадія	26	37	
Локалізація пухлини			
Периферичний рак	64	72	0,98
Центральний рак	30	54	
АПХТ			
З АПХТ	38	42	0,28
Без АПХТ	56	84	

Основним критерієм ефективності проведеного лікування в онкологічних хворих є виживання. У середньому, період спостереження за хворими в нашому дослідженні становив 25,9 місяця (95% ВІ, 23,9-27,9). Для оцінки виживання хворих використовували метод Kaplan-Meier.

Так, при порівнянні виживання хворих з високою та низькою експресією p53 не відмічено статистично значущої різниці ($p=0,65$). Однак існує тенденція до покращення виживання хворих з низьким рівнем апоптозу (рис. 3).

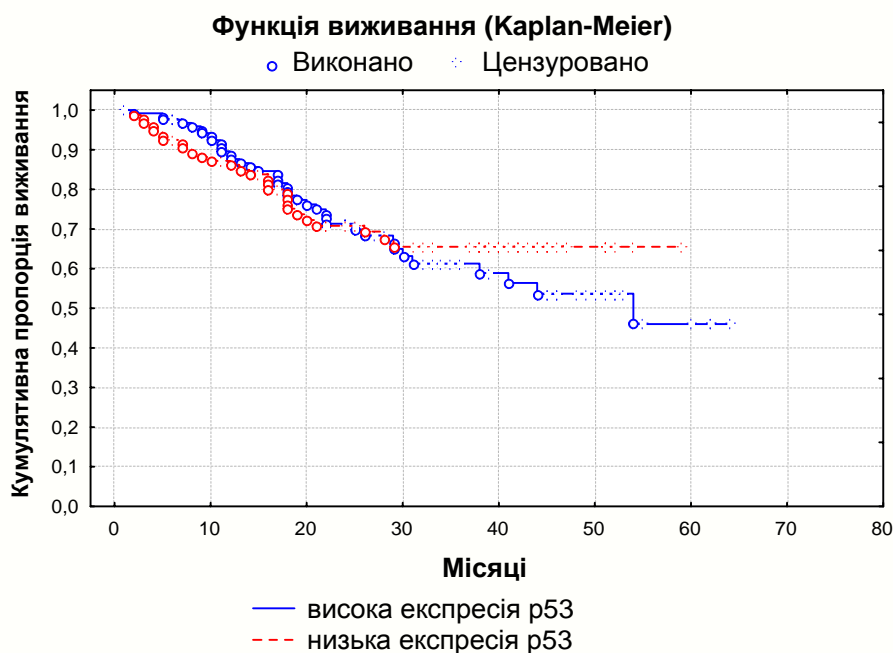


Рис. 3. Виживання хворих залежно від рівня експресії p53

Для дослідження ефективності АПХТ залежно від рівня апоптозу в пухлині нами проведено порівняння виживання хворих з експресією p53 > 25% (висока експресія) і ≤ 25% (низька експресія) (рис. 4, 5).

У групі хворих з низькою експресією p53 у пухлині, котрим проведено АПХТ, 75-й перцентиль виживання становив 16 місяців, медіана ви-

живання 24,8 місяця. У хворих без додаткового лікування 75-й перцентиль та медіана виживання не досягнені. Різниця у виживанні двох груп хворих статистично вірогідна (достовірна) (p=0,009). Таким чином, проведення післяопераційної хіміотерапії у хворих з I-II стадіями НДКРЛ з низьким рівнем експресії p53 є недоцільним.

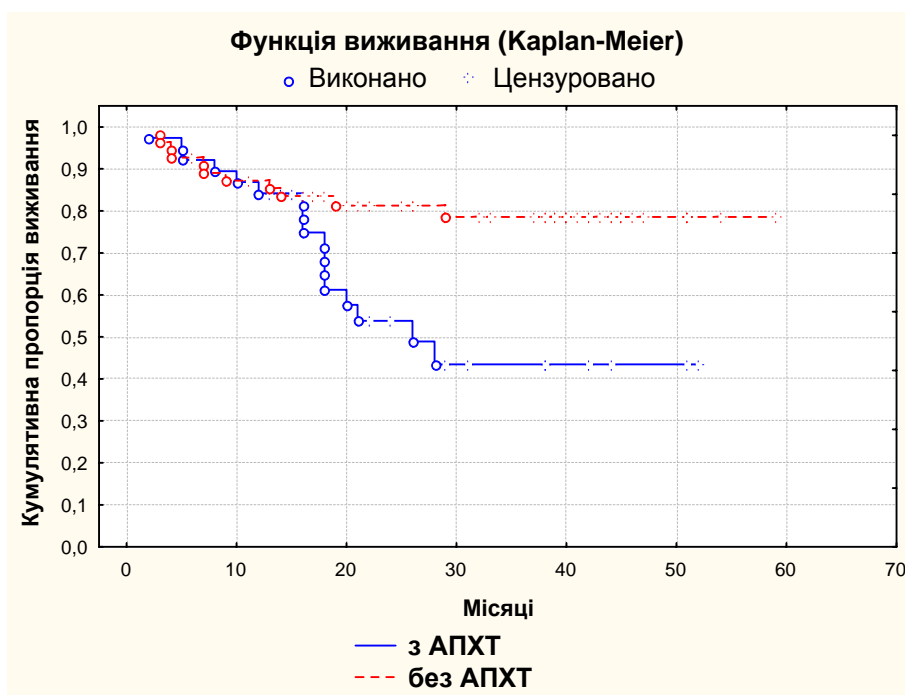


Рис. 4. Виживання хворих з I-II стадіями НДКРЛ з низьким рівнем апоптозу залежно від проведення АПХТ

На рисунку 3 представлено виживання хворих з високим рівнем експресії p53 без АПХТ та з додатковим хіміотерапевтичним лікуванням. Так, у хворих, які не отримували АПХТ, 75-й перцентиль виживання становив 17 місяців, медіана – 30,8 місяця. У хворих після АПХТ 75-й

перцентиль виживання та медіана не досягнені. Різниця виживання двох груп статистично вірогідна ($p < 0,001$). Таким чином, проведення АПХТ у хворих з I-II стадіями НДКРЛ з високим рівнем експресії p53 значно покращує виживання.

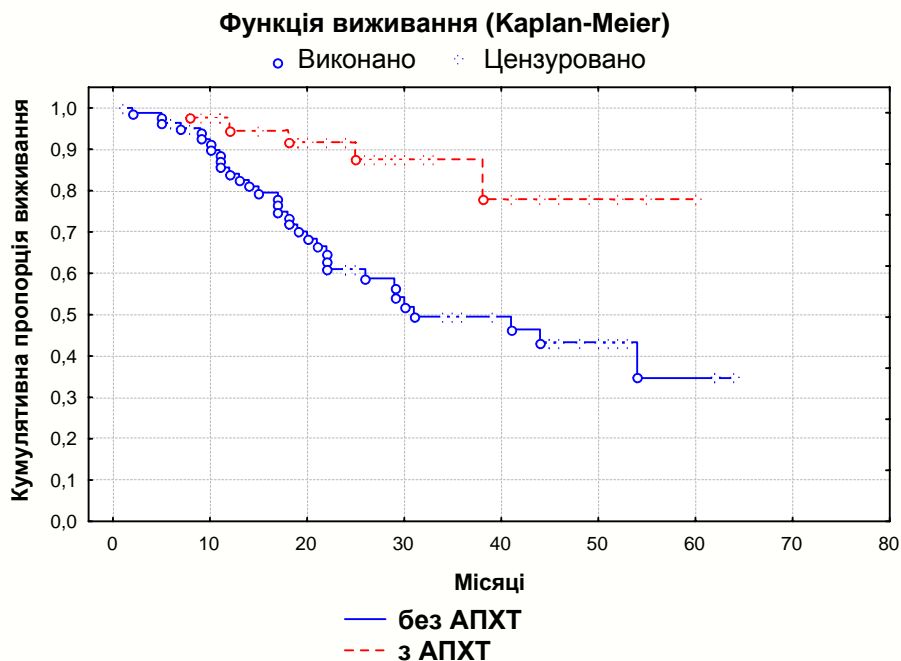


Рис. 5. Виживання хворих з I-II стадіями НДКРЛ з високим рівнем апоптозу залежно від проведення АПХТ

Проведення АПХТ у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ є дискусійним питанням сучасної онкології [1, 4, 8]. Деякі автори вважають, що для отримання більшої вигоди від АПХТ необхідно відокремити групу хворих, у якій цей вид лікування буде максимально ефективним. Для індивідуалізації призначення АПХТ можливо використання молекулярних маркерів. У дослідженій літературі відзначаються поодинокі праці, що стосуються визначення предиктивної ролі різних молекулярних та генетичних маркерів у хворих з різними стадіями НДКРЛ, однак вказується на необхідність продовження проведення досліджень у цьому напрямку [5, 7, 10].

Нами проведено дослідження ефективності АПХТ залежно від рівня експресії p53 у первинній пухлині – маркера апоптозу. Незважаючи на численні дослідження, прогностична роль експресії p53 залишається суперечливою [12]. У декількох роботах показано, що експресія p53 виявляється у 39,4%-60,5% хворих на рак легенів [9, 11, 12, 13, 14]. У нашому дослідженні висока

експресія p53 визначена у 57,3% хворих з ранніми стадіями НДКРЛ. Як і в інших дослідженнях, нами не виявлено зв'язку між експресією p53 та гістологічною формою, морфологічним диференціюванням, критеріями T та N, стадією захворювання [9, 12, 13].

У той же час, за даними нашого дослідження відзначається, що експресія p53 корелювала з ефективністю АПХТ. Хворі з високою експресією p53 у пухлині мали значний ефект від проведеного лікування. Подібні дані отримані Tsao зі співавторами та Суховершою зі співавторами у хворих з III стадією НДКРЛ [2, 11].

ПІДСУМОК

Таким чином, проведення АПХТ у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ є доцільним при високому рівні апоптозу пухлини. Необхідне подальше дослідження прогностичної та предиктивної ролі p53, що дозволить покращити лікування у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Левченко Е.В. Адьювантная терапия рака лёгкого / Е.В.Левченко // Практическая онкология. – 2007. – Т8, №3. – С 135-139.
2. Суховерша О.А. Патоморфологічні фактори прогнозу як основа оптимізації лікування IIIA стадії недрібноклітинного раку легень / О.А.Суховерша // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 100-107.
3. Эллініди В.Н. Практическая иммуногистоци-тохимия / В.Н. Эллініди, Н.В. Анікеєва, Н.А. Мак-симова – СПб. : ВЦЭРМ МЧС России, 2002. – 36 с.
4. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer / S.M. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1217-22.
5. Biologic risk model for recurrence in resected early-stage non-small cell lungcancer (ES NSCLC). / K.A. Gold, J.J. Lee, Y. Ping [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 15. – P. 7053.
6. Boenisch T. Immunohistochemical staining methods : handbook / T. Boenisch, A.J. Farmilo, R.H. Stead – 3rd ed. – Carpinteria: Dako Cytomation Corporation, 2001. – 68 p.
7. Cell Cycle Regulators and Outcome of Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program / M. Filipits, R. Pirker, A. Dunant [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – N 25. – P. 2735-2740.
8. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial / D. Waller, M.D. Peake, R.J. Stephens [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2004. – Vol. 26. – P. 173-182.
9. Expression of the p53 Family in Lung Cancer / H. Uramoto, K. Sugio, T. Oyama [et al.] // Anticancer Research. – 2006. – Vol. 26. – P. 1785-1790.
10. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers / N. Ikeda, S. Nagase, T. Ohiro [et al.] // Ann. Thorac Cardio-vasc. Surg. – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 144-149.
11. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer / M.S. Tsao, S. Aviel-Ronen, K. Ding [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 5240-5247.
12. Prognostic Evaluation of the Expression of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Patients with Surgically Resected Non-small Cell Lung Cancer / R.Sh. Lai, J.S. Wang, H.K. Hsu [et al.] // Japan J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 32, N 10. – P. 393-397.
13. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC) / F. Tanaka, K. Yanagihara, Y. Otake [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. – Vol. 19. –P. 555-561.
14. Prognostic Significance of p53 and Ki-67 Antigen Expression in Surgically Treated Non-Small Cell Lung Cancer / C. Maddau, M. Confortini, S. Bisanzi [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. – P. 425-431.

REFERENCES

1. Levchenko EV. Ad'yuvantnaya terapiya raka legkogo. Prakticheskaya onkologiya. 2007;8(3):135-9.
2. Sukhoversha OA. Patomorfologichni faktori prognozu yak osnova optimizatsii likuvannya IIIA stadii nedribnoklitinnogo raku legen'. Morfologiya. 2007;1(4):100-7.
3. Ellinidi VN, Anikeeva NV, Maksimova NA. Prakticheskaya immunogistotsitokhimiya. SPb.: VTsERM MChS Rossii, 2002;36.
4. Keller SM, Adak S, Wagner H. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2000;343:1217-22.
5. Gold KA, Lee JJ, Ping Y. Biologic risk model for recurrence in resected early-stage non-small cell lungcancer (ES NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15):7053.
6. Boenisch T, Farmilo AJ, Stead RH. Immunohistochemical staining methods: handbook 3rd ed. Carpinteria: Dako Cytomation Corporation, 2001;68.
7. Filipits M, Pirker R, Dunant A. Cell Cycle Regulators and Outcome of Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program J. Clin. Oncol. 2007;25:2735-40.
8. Waller D, Peake MD, Stephens RJ. et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26:173-82.
9. Uramoto H, Sugio K, Oyama T. et al. Expression of the p53 Family in Lung Cancer. Anticancer research. 2006;26:1785-90.
10. Ikeda N, Nagase S, Ohiro T. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers. Ann thorac cardiovasc surg. 2009;15(3):144-9.
11. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K. et al. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5240-7.
12. Lai RSh, Wang JS, Hsu HK et al. Prognostic Evaluation of the Expression of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Patients with Surgically Resected Non-small Cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2002;32(10):393-7.
13. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y. et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC). European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2001;19:555-61.
14. Maddau C, Confortini M, Bisanzi S. et al. Prognostic Significance of p53 and Ki-67 Antigen Expression in Surgically Treated Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Pathol. 2006;125:425-31.

УДК 618.19-006:575.224.2

**Л.А. Рыбченко,
Г.М. Бичкова,
Г.В. Скибан,
С.В. Клименко**

ПОРІВНЯННЯ МОДЕЛЕЙ ОЦІНКИ РИЗИКУ НОСІЙСТВА МУТАЦІЇ BRCA1 ТА BRCA2 У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України»
вул. Мельникова, 53, Київ, 04050, Україна
SI «National Scientific Center of Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»
Melnikova st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine
e-mail: rybchenko@i.ua

Ключові слова: оцінка ризику, BOADICEA, Манчестерська бальна система, BRCA1, BRCA2

Key words: risk assessment, BOADICEA, Manchester scoring system, BRCA1, BRCA2

Реферат. Сравнение моделей оценки риска носительства мутации BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы. Рыбченко Л.А., Бичкова А.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. Проведен анализ ефективності використання алгоритма BOADICEA і Манчестерської бальної системи для прогнозування носительства мутацій BRCA1 і BRCA2 у пацієнтів з раком молочної залози, проживаючих на території України. Матеріалом дослідження служили результати клінічного, імуногістологічного, патогістологічного, генеалогічного, молекулярно-генетичного дослідження 146 пацієнтів з раком молочної залози. Розрахунок ризику мутацій проводились з використанням алгоритма BOADICEA і Манчестерської бальної системи. Площа під кривою в загальній групі хворих при прогнозуванні BRCA1 мутацій алгоритмом BOADICEA склала 0,86, Манчестерської бальної системою – 0,84, а при розрахунок комбінованого ризику BRCA мутацій – 0,83 і 0,84 відповідно. Однак статистичної різниці між площами алгоритмів не було встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про однакову дискримінуючу потужність досліджуваних моделей. Кращу чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного і негативного результатів алгоритма BOADICEA було досягнуто при 6% ймовірності BRCA1 і 8% порозі BRCA1/2 мутацій. Манчестерська бальна система показала кращі операційні характеристики при 6-ти і 13-ти бальної ймовірності мутацій BRCA1 і BRCA1/2 відповідно. Пацієнтам з ймовірністю мутацій з такими порозами можна пропонувати молекулярне дослідження патогенних алелів.

Abstract. Comparison of risk assessment models of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier in patients with breast cancer. Rybchenko L.A., Bychkova A.M., Skyban G.V., Klymenko S.V. Analysis of efficiency of the algorithm BOADICEA using and Manchester scoring system to predict the carrier of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ukrainian patients with breast cancer was performed. Materials for this study were the results of clinical, immunohistological, pathohistological, genealogical, molecular genetic researches of 146 patients with breast cancer. Calculations of mutations risk were performed using BOADICEA algorithm and Manchester scoring system. In the total group of patients the area under the curve while predicting BRCA1 mutations with algorithm BOADICEA was 0.86, with Manchester scoring system - 0.84, and in calculation of the combined risk of BRCA mutations - 0.83 and 0.84, respectively. However, statistical difference between the areas of algorithms has not been established ($p > 0.05$), it indicates to the same discriminatory power of the test models. Better sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of results of BOADICEA algorithm was reached in 6% of BRCA1 probability and in 8% threshold of BRCA1/2 mutations. The Manchester scoring system has showed the best operating characteristics with 6 and 13-point probability of BRCA1 and BRCA1/2 mutations respectively. Patients with probability of mutations with such thresholds may be offered molecular study of pathogenic alleles.

Ідентифікація мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 стає важливою частиною клінічної практики. Вони призводять до збільшення ризику раку молочної залози (РМЗ) і раку яєчників (РЯ) та становлять 5-10% і 10-15% випадків відповідно [7, 5, 12]. Мутації BRCA1 частіше зустрічаються в сім'ях з білатеральним РМЗ та РЯ і рідше в сім'ях з раком грудної залози у чоловіків, де переважають BRCA2 мутації [6, 16]. Однак виявлення таких мутацій, враховуючи їх розмір

та спектр молекулярних варіантів, є витратним і трудомістким завданням. Проведення повного секвенування генів для виключення всіх патогенних алелів BRCA1 і BRCA2 – дорога процедура не тільки для України, але й інших країн. Ціна одного такого дослідження в США сягає 3 тис. доларів. Якщо взяти до уваги відносно низьку поширеність мутацій у загальній популяції – від 1:400 до 1:800 [4], стає очевидним, що проводити таке генетичне дослідження на наявність

мутацій спадкового раку всім жінкам неможливо. Тому, перш ніж його здійснювати, необхідно оцінити ймовірність носійства мутацій.

Для оцінки ймовірності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* у клінічній практиці за кордоном використовують алгоритми розрахунку ймовірності носійства мутацій, що дозволяє з найменшими витратами забезпечувати обстеження значних популяцій людей. Найбільш поширеними є модель BRCAPRO, Манчестерська бальна система, Myriad, IBIS, Penn II, BOADICEA [10, 14, 15]. В Україні досліджень з оцінки доцільності проведення медико-генетичного консультування з використанням алгоритмів, що передують генетичному тестуванню, не проводилося, не досліджувалась ефективність алгоритмів визначення ризику носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* для українських жінок.

Метою нашого дослідження є визначення ефективності використання алгоритму BOADICEA та Манчестерської бальної системи для прогнозування носійства мутацій *BRCA1* та *BRCA2* у пацієнтів з РМЗ, що проживають на території України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для дослідження слугували результати клінічного, імуногістохімічного, патогістологічного дослідження, зразки периферичної крові та/або зразки тканини пухлин 146 хворих на РМЗ жінок, які проходили лікування в Київській міській онкологічній лікарні, Національному інституті раку, Київському обласному онкологічному диспансері та відділенні радіоіндукованих онкологічних захворювань Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ НАМНУ) з 1992 по 2013 рік. Хворі, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (n=73), склали основну групу. Контрольна група сформована з 73 хворих без радіаційного анамнезу. Пацієнти були відібрані для дослідження відповідно до принципів Гельсінської декларації після затвердження дослідження Комітетом з етики ННЦРМ НАМНУ.

Для кожної пацієнтки складали родовід, виходячи з даних про 3-4 покоління, включаючи відомості про батьків, дітей, сибсів та прабабків.

Геномна ДНК екстрагувалась із зразків периферичної крові з використанням набору Nucleospin DNA Mini-Kit (Duren, Німеччина) та із фіксованих формаліном і залитих парафіном зразків тканини пухлини з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Micro Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина) відповідно до інс-

трукцій виробників. Визначення мутантних алелей 5382ins і 185delAG гена *BRCA1* та 6174delT гена *BRCA2* проводили за допомогою алель-специфічної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням умов ампліфікації ДНК і послідовності праймерів для ідентифікації цих мутацій, опублікованих Chan зі співавторами [17]. Ампліфікацію ДНК здійснювали за допомогою термоциклера Gene-Amp PCR 2400 (Applied Biosystems, США) та реагентів GoTaq Green PCR Master Mix (Promega, США). Продукти ПЛР для візуалізації розділяли відповідно до молекулярної ваги за допомогою електрофорезу у 2,5% агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм. Мутантні зразки підтверджені автоматичним ферментативним секвенуванням за Сенгером на базі відділу геноміки Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

Визначення серед жінок найбільш ймовірних носіїв мутацій *BRCA1* і *BRCA2* проводили за допомогою алгоритму BOADICEA (версія 3) [3] і Манчестерської бальної системи (версія 2009 року) [2].

Аналіз ефективності алгоритмів прогнозування ймовірності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* проводили шляхом визначення операційних характеристик методики - чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР) і прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР) [18].

Для оцінки здатності алгоритмів вірогідності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей були використані ROC-криві з 95% довірчим інтервалом. Чим ближче площа під кривою до 1, тим вище ефективність роботи досліджуваного алгоритму. Якщо AUC алгоритмів дорівнює 1, це означає, що дані моделі є ідеально точними, тоді як 0,5 та менше – вказує на відсутність дискримінаційних здібностей. ROC-криві були побудовані за допомогою пакета SPSS 17. Порівняльний аналіз ROC-кривих для моделей проводили за допомогою тесту Делонга [9].

Параметричні показники порівнювали за допомогою t-тесту в двобічному варіанті. Непараметричні дані оцінювали з використанням точного тесту Фішера в двобічному варіанті. Статистичні розрахунки виконували за допомогою програмного пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих на час маніфестації захворювання в основній групі з радіаційно-асоційованим РМЗ становив $48,7 \pm 6,7$ року, наймолодшій пацієнтці було 31 рік, найстаршій – 59 років. Вікова характеристика групи контролю представлена таким чином: середній вік відповідав $48,8 \pm 6,8$ року, наймолодшій та найстаршій хворій було 33 та 59 років відповідно.

При проведенні генеалогічного дослідження виявлено обтяжений сімейний анамнез щодо РМЗ (2 та більше випадків РМЗ у родоводі) у 15 з 67 осіб (22,4%) основної групи: по 2 випадки РМЗ було в 11 родин, по 3 випадки – в 4 сім'ях. Крім того, 3 жінки з основної групи без обтяженого сімейного анамнезу мали білатеральний РМЗ. Обтяжений сімейний анамнез серед пацієнтів контрольної групи знайдено в

родоводах у 17 з 70 (24,3%) жінок: по 2 випадки РМЗ в 12 родин, по 3 – в 4, а в 1 родині було 4 такі випадки.

При молекулярно-генетичному дослідженні генів *BRCA* виявлено 5,7% (4 з 70) мутації в чорнобильській групі. У однієї жінки виявлена мутація 185delAG у гені *BRCA1*, у трьох жінок – мутація 5382insC у гені *BRCA1*. У хворих контрольної групи виявлено 8,4% (6 з 71) мутацій, усі випадки представлені алельним варіантом 5382insC у гені *BRCA1*. Загалом частота мутацій у хворих обох груп в цілому становила 7,1% (10 з 141), значущої різниці по частоті мутацій між групами хворих на радіаційно-асоційований та спонтанний РМЗ виявлено не було ($p=0,53$). Залежність статусу генів *BRCA* від генеалогії наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл мутацій у досліджуваних групах залежно від історії РМЗ та/або РЯ в родоводі

Особиста історія	Сімейний анамнез	Чорнобильська група (n=73)		Контрольна група (n=73)	
		<i>BRCA+</i>	<i>BRCA-</i>	<i>BRCA+</i>	<i>BRCA-</i>
РМЗ у віці ≤ 40 років	без РМЗ та РЯ	0	7	0	8
РМЗ у віці 41-50 років	без РМЗ та РЯ	0	16	0	25
РМЗ у віці ≤ 50 років	1 РМЗ у віці ≤ 50 р. та/або РЯ в будь-якому віці	2	1	2	3
РМЗ у віці ≤ 50 років	≥ 1 РМЗ у віці за 50 років	1	2	1	1
РМЗ у віці 51-60 років	без РМЗ та РЯ	0	24	1	17
РМЗ у віці 51-60 років	1 РМЗ або РЯ в будь-якому віці	0	7	0	7
РМЗ в будь-якому віці	не відомо	0	6	0	3
РМЗ в будь-якому віці	≥ 2 РМЗ та/або ≥ 1 РЯ в будь-якому віці	0	2	1	2
РМЗ в будь-якому віці	рак грудної залози у чоловіків	0	1	0	0
РМЗ в будь-якому віці	білатеральний РМЗ	0	1	1	1
Білатеральний РМЗ	будь-який	1	2	0	0

Примітки: *BRCA+* – *BRCA*-позитивні, *BRCA-* – *BRCA*-негативні особи

Середній вік постановки діагнозу РМЗ для *BRCA*-позитивних осіб становив $46,1 \pm 6,8$ (від 33 до 58 років), для *BRCA*-негативних – $47,9 \pm 6,8$ (від 31 до 59 років). За клінічними характеристиками пухлин у 90% (9 з 10) хворих з мутацією *BRCA* виявлений інфільтративний протоковий рак. При вивченні ступеня злоякісності достовірно значущою виявилася різниця по частоті низькодиференційованих пухлин, зумовлених мутаціями, порівняно з *BRCA*-негативними раками в чорнобильській та контрольній групах ($p=0,045$ та $p=0,0001$ відповідно). У загальній

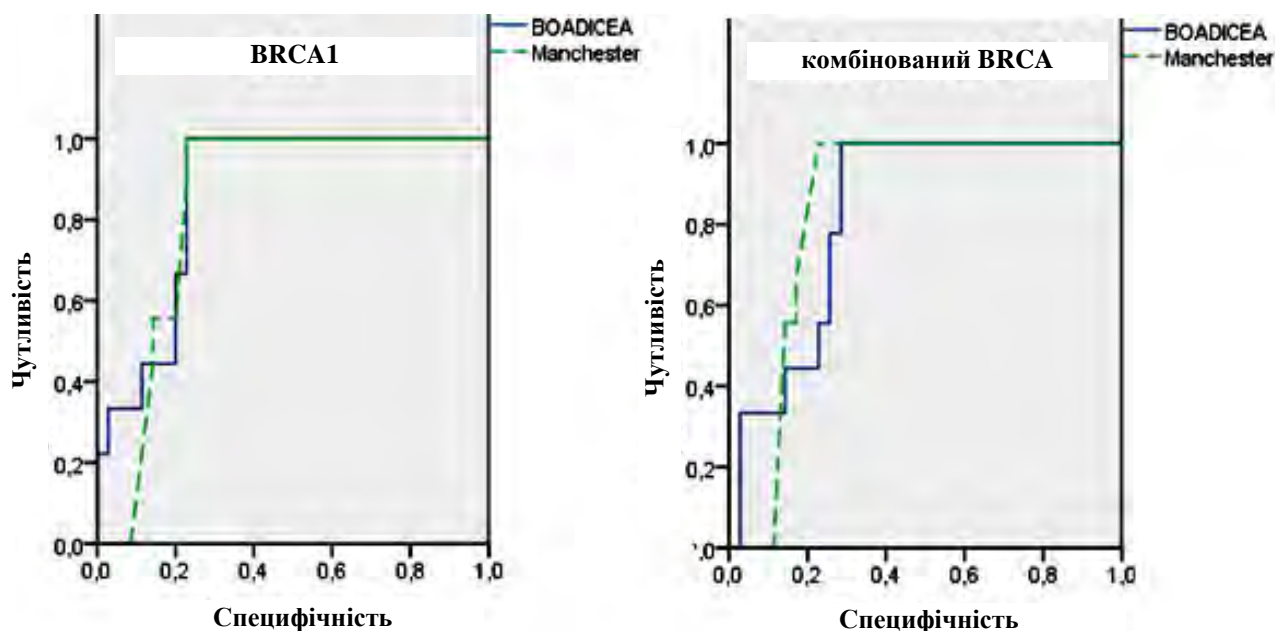
групі жінок з РМЗ виявлена статистична значущість по відсутності рецепторів естрогену (РЕ) та прогестерону (РП) у хворих з *BRCA*-позитивним статусом ($p<0,0001$ та $p=0,0001$ відповідно), що, в свою чергу, знижує ефективність гормонотерапії у цих пацієнтів. Залежності від наявності або відсутності рецепторів *HER2/neu* між *BRCA*-асоційованими та *BRCA*-негативними пухлинами не виявлено ($p>0,05$). Проте в групі *BRCA*-позитивних осіб виявлено статистичну залежність від потрійного негативного статусу рецепторів РЕ, РП та *HER2/neu* ($p=0,0003$). Ці

результати співпадають з даними інших дослідників [1, 8].

Для оцінки алгоритмів BOADICEA та Манчестерської бальної системи були включені пацієнти з маніфестацією РМЗ у віці ≤ 40 років, пробанди з білатеральним РМЗ, жінки зі встановленим діагнозом РМЗ до 50 років включно при наявності в родині принаймні ще одного випадку РМЗ до 50 років та/або РЯ в будь-якому віці, пацієнти з проявом хвороби в будь-якому віці при наявності у родичів білатерального РМЗ, злоякісних пухлин грудних залоз у чоловіків, ≥ 2 випадків РМЗ та/або ≥ 1 РЯ в будь-якому віці.

Розрахунки ризику носійства мутацій оцінювалися окремо для гена *BRCA1* та *BRCA2* і

комбіновано для обох генів. Для оцінки здатності алгоритмів вірогідності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* на індивідуальному рівні відрізняти пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей були використані ROC-криві, які показані на малюнку 1. Площі під кривими з 95% довірчими інтервалами наведені в таблиці 2. Визначення чутливості, специфічності, ПЦПР та ПЦНР алгоритмів при різних порогах вірогідності наведено в таблиці 3. Оскільки мутацій у гені *BRCA2* не виявлено, на рисунку, в таблиці 2 і таблиці 3 представлені операційні характеристики досліджуваних алгоритмів щодо прогнозу мутаційного статусу *BRCA1* та комбінованого *BRCA*.



ROC-криві досліджуваних алгоритмів з передбаченням *BRCA1* та *BRCA* (комбінованої оцінки) мутацій у загальній групі хворих

Судячи з проведених розрахунків, не визначено різниці між площами під кривими дослід-

жуваних алгоритмів ($p > 0,05$), що вказує на однакову дискримінуючу їх потужність.

Таблиця 2

Площі під кривими з 95% довірчими інтервалами

	Чорнобильська група	p	Контрольна група	p	Загальна група	p
BRCA1-статус						
BOADICEA	0,92 (0,79-1,00)	0,18	0,81 (0,63-1,00)	0,58	0,86 (0,75-0,97)	0,61
МБС	0,81 (0,63-0,99)		0,86 (0,70-1,00)		0,84 (0,72-0,95)	
BRCA-статус						
BOADICEA	0,85 (0,67-1,00)	0,78	0,80 (0,61-0,99)	0,48	0,83 (0,70-0,95)	0,80
МБС	0,83 (0,65-1,00)		0,86 (0,70-1,00)		0,84 (0,73-0,96)	

Примітки: МБС – Манчестерська бальна система

Для оцінки ефективності алгоритмів Американське товариство клінічних онкологів рекомендує молекулярно-генетичне визначення мутаційного статусу генів *BRCA1* та *BRCA2* проводити жінкам із ризиком носійства мутацій 10% та більше [13]. Розробники Манчестерської бальної

системи для розрахунку комбінованого ризику *BRCA* мутацій пропонують за 10% поріг ймовірності приймати 15 балів [2]. Ефективність алгоритмів при 10% та інших порогах ймовірності мутацій нашого дослідження можемо спостерігати в таблиці 3.

Таблиця 3

Чутливість, специфічність, ПЦПР та ПЦНР алгоритмів при різних порогах вірогідності в загальній групі хворих

	Вірогідність	Ч (%)	С (%)	ПЦПР (%)	ПЦНР (%)
BRCA1-статус BOADICEA	≥6%	100	74.3	50.0	100
	≥7%		77.1	42.8	90.0
	≥10%	44.4	82.8	40.0	85.3
Манчестерська бальна система	≥6 балів	100.0	77.1	52.9	100
	≥7 балів	88.9	77.1	50.0	96.4
	≥9 балів	55.5	85.7	50.0	88.2
	≥10 балів	44.4	85.7	44.4	85.7
BRCA-статус BOADICEA	≥8%	100	68.6	45.0	100
	≥9%	88.9	71.4	44.4	96.1
	≥10%	77.8	74.3	43.7	92.8
	≥11%	66.7	77.1	42.8	90.0
	≥14%	44.4	77.1	33.3	84.4
	≥15%	33.3	85.7	37.5	83.3
	≥20%	33.3	94.3	60.0	84.6
Манчестерська бальна система	≥13 балів	100	77.1	52.9	100
	≥14 балів	66.7	82.8	50.0	90.6
	≥15 балів	55.5	82.8	45.4	87.9
	≥16 балів	55.5	85.7	50.0	88.2

При аналізі порогів алгоритму BOADICEA найкращі операційні характеристики в чорнобильській групі досягнуто за 6% вірогідністю мутацій *BRCA1* (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%) та 8% ймовірністю *BRCA* (Ч – 100%, С – 72,2%, ПЦПР – 44,4%, ПЦНР – 100%). У контрольній групі найкращі значення досягнуто за 6% ймовірністю *BRCA1* та 9% порогом *BRCA* мутацій (Ч – 100%, С – 70,6%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%).

При дослідженні прогнозу мутацій Манчестерською бальною системою однаково найкращі показники для Чорнобильської когорти хворих встановлені за 6- і 7-бальним порогом вірогідності для *BRCA1*-носіїв (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%) та 13-бальною ймовірністю мутацій *BRCA* (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%). Для контрольної групи – за 6-бальним та 13-бальним порогами відповідно до мутаційного статусу *BRCA1* та *BRCA1/2* генів (Ч – 100%, С – 76,5%, ПЦПР – 55,5%, ПЦНР – 100%).

При порівнянні різних порогів прогнозу Манчестерської бальної системи з 10- та 15-бальним

порогом для розрахунку ймовірності *BRCA1* та комбінованої оцінки *BRCA1/2* мутацій відповідно статистично кращим по чутливості визначено поріг за 6-бальною вірогідністю *BRCA1* (p=0,008) та за 13-бальною ймовірністю *BRCA1/2* мутацій (p=0,023). При зіставленні 10% порогів ймовірності з порогами, що мають найліпші показники характеристик алгоритму BOADICEA, статистично кращим по чутливості визначено поріг за 6% вірогідністю *BRCA1* (p=0,008), однак для *BRCA1/2* різниці між 10% та 8% порогами досягнуто не було (p=0,13). За показниками специфічності 10% порогів та порогів з найкращими значеннями операційних характеристик BOADICEA та Манчестерської бальної системи статистичних відмінностей не виявлено (p>0,05).

У результатах дослідження шведських вчених за підрахунками BOADICEA було рекомендовано направляти на генетичне тестування пацієнтів з 4% порогом ймовірності *BRCA1* та *BRCA2* мутацій, спостерігаючи при цьому 98,3% чутливість та 34,0% специфічність [11]. У нашому дослідженні за 6% вірогідністю *BRCA1* ми спостерігали більшу чутливість і специфічність – 100% і

74,3% відповідно. Як наслідок, для української популяції ми пропонуємо скеровувати на молекулярно-генетичне дослідження *BRCA1* статусу осіб з ймовірністю мутацій не менше 6%. При визначенні вірогідності мутацій *BRCA1* та *BRCA1/2* за Манчестерською бальною системою на молекулярне визначення патогенних алелей слід направляти пацієнтів з вірогідністю мутацій в 6 та 13 балів відповідно.

ПІДСУМОК

Алгоритм BOADICEA та Манчестерська бальна система мають однакову дискримінуючу

потужність. Найкращу чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного та негативного результатів алгоритму BOADICEA встановлено за 6% ймовірністю *BRCA1* мутацій та 8% вірогідністю *BRCA1/2* мутацій. Манчестерська бальна система найкращі операційні характеристики має за 6-ти та 13-ти бальною вірогідністю мутацій *BRCA1* та *BRCA1/2* відповідно. На молекулярне дослідження патогенних алелей слід направляти пацієнтів, які мають ймовірність мутацій саме за цих порогів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / Л.Н. Любченко, С.М. Портной, В.В. Брюзгин [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – №1. – С. 8-15.
2. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing / D. G. R. Evans, F. Lalloo, A. Cramer [et al.] // J. Med. Genet. – 2009. – Vol. 46. – P. 811–817.
3. A Beta version of the new BOADICEA Web program (BWA v3) [Electronic resource]. – Mode of access: - <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>.
4. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations practice guidelines. / J. Balmaña, O. Díez, M. Rubio, M. Castiglione // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. 20–22.
5. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia / A.O. Rodríguez, M. Llacuachqui, G. G. Pardo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 124. – P. 236–243.
6. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy / L. Ottini, P. Rizzolo, I. Zanna [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 116. – P. 577–586.
7. Campeau P. M. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues / P.M. Campeau, W.D. Foulkes, M.D. Tischkowitz // Human Genetics. – 2008. – Vol. 124, N 1. – P. 31–42.
8. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer (in Russian) / D.P. Atchley, C.T. Albarracin, A. Lopez [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 4282–4288.
9. Demler O. V. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models / O.V. Demler, M.J. Pencina, R.S. D'Agostino // Stat. Med. – 2012. – Vol. 31, N. 23. – P. 2577–2587.
10. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer / J. Simard, M. Dumont, A. Moisan [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44. – P. 107–121.
11. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer / A.K. Ståhlbom, H. Johansson, A. Liljegren [et al.] // Fam. Cancer. – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 33–40.
12. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer / S. Zhang, R. Royer, S. Li [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 121. – P. 353–357.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care // Clinical guideline 14. – London: NICE, 2008.
14. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods / P.A. James, R. Doherty, M. Harris [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 707–715.
15. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics / A.C. Antoniou, R. Hardy, L. Walker [et al.] // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45, No. 7. – P. 425–431.
16. Shah P. Clinicopathological study of male breast carcinoma: 24 years of experience / P. Shah, I. Robbani, O. Shah // Ann. Saudi Med. – 2009. – Vol. 29. – P. 288–293.
17. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR / P. C. Chan, B. Y. Wong, H. Ozcelik, D. E. Cole // Clin. Chemistry. – 1999. – Vol. 45, N 8. – P. 1285–1287.
18. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values / R. Parikh, A. Mathai, S. Parikh [et al.] // Indian J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 56. – P. 45–50.

REFERENCES

1. Liubchenko L, Portnoy M, Bryuzgin V. Clinical and molecular aspects of hereditary breast cancer (in Russian). Molecular Medicine. 2007;1:8-15.
2. Evans DGR, Lalloo F, Cramer A. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring

system for BRCA1 and BRCA2 testing J. Med. Genet. 2009;46:811-7.

3. <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>.

4. Balmaña J, Díez O, Rubio M, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010;21(5):20-2.

5. Rodríguez AO, Llacuachaqui M. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. Gynecol Oncol. 2012;124:236-43.

6. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. Breast Cancer Res Treat. 2009;116: 577-86.

7. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. Human Genetics. 2008;124(1):31-42.

8. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A. Clinical and morphological characteristics of the BRCA-positive and BRCA-negative patients with breast cancer (in Russian). Journal of Clinical Oncology. 2008;26:312-8.

9. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RS. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. Stat Med. 2012;31(23):2577-87.

10. Simard J, Dumont M, Moisan A. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2007;44:107-21.

11. Ståhlbom AK, Johansson H, Liljegren A. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. Fam Cancer. 2012;11(1):33-40.

12. Zhang S, Royer R, Li S. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;121:353-7.

13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE; 2008.

14. James PA, Doherty R, Harris M. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. J Clin Oncol. 2006;24:707-15.

15. Antoniou AC, Hardy R, Walker L. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. J Med Genet. 2008;45(7):425-31.

16. Shah P, Robbani I, Shah O. Clinicopathological study of male breast carcinoma: 24 years of experience. Ann Saudi Med. 2009;29:288-93.

17. Chan PC, Wong BY, Ozcelik H, Cole DE. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR. Clinical Chemistry. 1999;45(8):1285-7.

18. Parikh R, Mathai A, Parikh S. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian J. Ophthalmol. 2008;56:45-50.



УДК 616.36-002-07:616.381-072.1:519.25

**А.А. Кипшидзе,
П.С. Бейнер*,
Н.В. Бейнер***

БИОСТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ И ОТКРЫТЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Севастопольское КЗ «Городская больница №4»

*Севастопольский национальный университет ядерной энергии и промышленности**

Севастополь, 99015, Украина

Sevastopol CE "City Hospital № 4"

*Sevastopol National University of Nuclear Energy and industry**

Sevastopol, 99015, Ukraine

e-mail: beyner@list.ru

Ключевые слова: абсцесс печени, малоинвазивные методы, статистический анализ

Key words: liver abscess, minimally invasive methods, statistical review

Реферат. Біостатистичний аналіз результатів лікування бактеріальних абсцесів печінки з використанням малоінвазивних методів і відкритих хірургічних втручань. Кіпшидзе А.А., Бейнер П.С., Бейнер Н.В. На сьогоднішній день бактеріальні абсцеси залишаються одними з найтяжчих ускладнень у хірургічній гепатології, для лікування яких використовують як традиційні методи лікування, так і малоінвазивні методики.

Тому використання біостатистичного аналізу зумовлено тим, що потрібні суворі докази ефективності того чи іншого методу хірургічного втручання. У цій роботі проведена оцінка статистичної значущості відмінностей між контрольною та основною групою хворих на абсцеси печінки. Залежно від методу лікування хворі були розподілені на дві групи: 1 - малоінвазивні операції (89 хворих), 2 - лапаротомні операції (74 хворі). Порівняння цих груп виконувалося за допомогою критерію Стьюдента. У роботі було встановлено, наскільки ефективний метод дренивання бактеріальних абсцесів за допомогою інтервенційної сонографії, зовнішнім назобілярним дрениванням із санацією протокової системи печінки і порожнини абсцесу сучасними антисептиками. Важливою перевагою цієї статті є те, що було визначено, якому відсотку хворих таке лікування допомогло, і якою мірою.

Abstract. Biostatistical analysis of treatment results of bacterial liver abscesses using minimally invasive techniques and open surgery. Kipshidze A.A., Beyner PS, Beyner N.V. Today bacterial abscesses remain one of the most difficult complications in surgical hepatology, both traditional and minimally invasive methods of their treatment are used. Bio-statistical analysis is used due to the fact that strong evidences are required for the effectiveness of one or another method of surgical intervention. The estimation of statistical significance of differences between the control and the main group of patients with liver abscesses is given in this paper. Depending on the treatment method patients were divided into two groups: 1 - minimally invasive surgery (89 cases); 2 – laparotomy surgery (74 patients). Data comparison was performed by means of Stjudent's criterion. The effectiveness of method of abscesses drainage using interventional sonography, outer nazobiliar drainage with reorganization of ductal liver system and abscess cavity with the help of modern antiseptics was considered. The percentage of cured patients was also estimated.

Бактериальные абсцессы остаются одними из самых трудных осложнений в хирургической гепатологии [1, 3, 4]. Традиционно используемые при их хирургическом лечении различные способы внутри- и внебрюшинных доступов являются достаточно травматичными и, зачастую, недостаточно адекватными. Особенно это касается случаев со множественными абсцессами, а также при развитии сепсиса [7]. Широкое внедрение малоинвазивных методик в виде вмешательств под контролем ультразвуковой диагностики (УЗД), эндоскопии и лапароскопии позволило качественно улучшить результаты лечения этой сложной категории больных [5,6].

Проведение сравнительного анализа эффективности традиционных и малоинвазивных методов хирургического лечения абсцессов печени (АП) являлось целью данного исследования для выработки алгоритма действий хирурга, определения показаний и противопоказаний к применению компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) – контролируемых оперативных вмешательств в комплексном лечении этой сложной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами разработаны методы лечения бактериальных АП, которые заключались в назобилиарном дренировании желчных протоков с помощью эндоскопии, а также дренировании полости абсцесса под контролем сонографии. С применением данной методики было пролечено 89 больных, которые вошли в основную группу. Результаты использования малоинвазивных методик сравнивались с результатами лечения больных, оперированных открытым лапаротомным доступом – контрольная группа (74 больных).

За период 2002-2012 гг. на базе городской клинической больницы № 3 г. Запорожья и клинической городской больницы № 4 г. Севастополя было обследовано и пролечено 163 больных с бактериальными абсцессами печени в возрасте от 23 до 86 лет. Диагноз ставился на основании физикального обследования (осмотра, анамнеза, пальпации и др.), лабораторной диагностики (клинико-лабораторных и биохимических исследований), а также по результатам инструментальной диагностики: ультразвукового исследования, компьютерной томографии, фиброгастроэндоскопии (ФГДС).

При сравнении исходных показателей состояния пациентов основной и контрольных групп (по полу, возрасту, локализации, средним размерам абсцессов, тяжести патологий) достоверных различий выявлено не было.

Критериями сравнения анализируемых групп являлись:

1. Длительность послеоперационного пребывания в стационаре.
2. Динамика изменения индекса тяжести состояния пациентов (АРАСНЕ – II).
3. Сроки исчезновения гнойной интоксикации.
4. Осложнения и летальность.

Для выявления эффективности применения новой методики лечения АП сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия Стьюдента [2, 8]. Выбор данного критерия обусловлен тем, что он легко обобщается в случае, когда основная и контрольная группы содержат неодинаковое число пациентов. Статистическое значение отличий оценивалось на уровне не ниже 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Составим сводную таблицу показателей эффективности лечения АП при использовании

двух видов хирургических вмешательств: малоинвазивных методик и лапаротомных операций.

Таблица 1

Математическая оценка показателя эффективности лечения АП

Показатель	Малоинвазивные операции ($n_1=89$)		Лапаротомные операции ($n_2=74$)		Критическое значение t_{tab} . ($\alpha=0,05$)	Критерий Стьюдента (t)
	среднее \bar{X}_1	стандартное отклонение S_1	среднее \bar{X}_2	стандартное отклонение S_2		
Продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре	17,9	3,8	24,6	8,2		-6,87
Индекс тяжести состояния пациентов (АРАСНЕ -II)	7,3	2,16	10,07	3,4	1,975*	-6,44
Исчезновение признаков гнойной интоксикации	7,8	3,4	12,1	2,4		-9,55

Примечание: * – критическое значение t при 5% уровне значимости и степени свободы $v = n_1 + n_2 - 2 = 161$.

Выдвинем нулевую гипотезу H_0 о том, что малоинвазивные хирургические вмешательства, так же как и лапаротомные операции, оказывают одинаковое влияние на рассмотренные параметры. Учитывая тот факт, что $t_{tab} < |t|$, то гипотеза H_0 – отвергнута. Таким образом, в каждом из трех случаев установлена статическая зависимость. Это позволяет сделать следующие выводы:

1. Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре после дренирующей операции при данной тактике составила $17,9 \pm 3,8$ дня. В контрольной группе больные находились на лечении практически до эпителизации послеоперационной раны и средняя продолжительность их пребывания в стационаре составила $24,6 \pm 8,2$ ($p < 0,05$).

Преимущества малоинвазивных вмешательств, такие как малотравматичность, отсутствие обширной гнойной раны, ранняя активизация пациентов, быстрое снижение эндогенной интоксикации, при организации соответствующей преемственности предполагают продолжение долечивания этих больных в амбулаторно-поликлинических условиях по месту жительства после удаления дренажей.

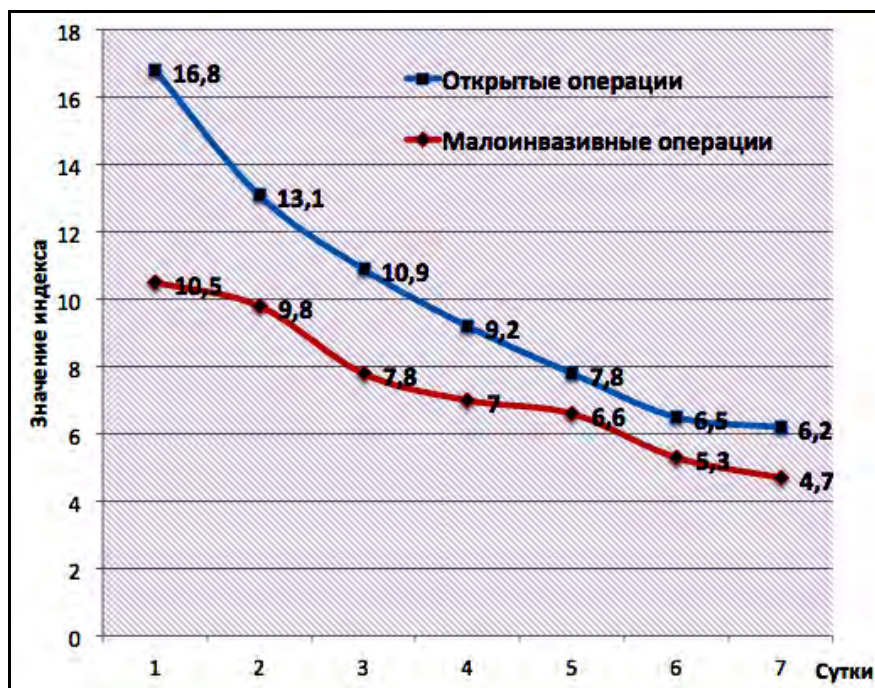
2. Анализ изменений индекса тяжести состояния пациентов в сравниваемых группах выявил динамику, представленную на рисунке.

При применении малоинвазивных методов дренирования под контролем УЗИ КТ индекс

тяжести состояния плавно снижается с 10,5 до 4,7. При открытых вмешательствах общее состояние ухудшается или не изменяется, при этом индекс тяжести в первые двое суток возрастает до 16,8, что на порядок выше, чем в основной группе. Это связано с тем, что такие факторы, как наркоз, искусственная вентиляция легких, операционная травма, кровопотеря, разрушение клеточных и тканевых барьеров, массивная транзиторная бактериемия способствуют ухудшению состояния пациентов в первые часы и дни после широкого вскрытия. К седьмым суткам лечения эти показания так же имеют различия (рис.).

Дренирование гнойников с применением малоинвазивных методик позволило создать адекватный отток гноя и санацию полости абсцесса. Благодаря этому более быстрое исчезновение признаков гнойной интоксикации было зафиксировано при малоинвазивных вмешательствах, что подтверждают данные таблицы 1.

Осложнения отмечались как после открытых хирургических вмешательств в контрольной группе, так и после малоинвазивных вмешательств под сонографическим и ультразвуковым контролем в основной группе. Выделены основные виды осложнений: септикопиемия, кровотечения, перитонит, желчные и гнойные затеки в отлогие места брюшной полости. Данные по видам осложнений представлены в таблице 2.



Динамика индекса APACHE – II в основной и контрольной группе пациентов

В основной группе больных в 5 случаях проводилось повторное дренирование абсцессов под контролем сонографа (у 2 – при септикопиемии, у 3 – при гнойных затёках), у двоих пациентов было кровотечение.

Причинами неэффективности чрескожного малоинвазивного метода лечения абсцессов у 4 больных были мультифокальность поражений, наличие билиарной обструкции, выраженная пиогенная капсула абсцесса. В последующем всем им выполнены вскрытие и дренирование абсцессов посредством лапаротомии.

В контрольной группе было зафиксировано больше осложнений. К тому же, в группе больных, оперированных лапаротомным доступом, умер один больной, оперированный по поводу перитонита, развившегося вследствие прорыва абсцесса в брюшную полость. Причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии на фоне сепсиса. Данный случай не имеет статистической значимости, т.е. его вероятность равносильна для двух рассматриваемых групп.

Таблица 2

Осложнения после малоинвазивных вмешательств в основной ($n_1=89$) группе и после лапаротомий в контрольной ($n_2=74$) группе

Осложнения	Основная группа		Контрольная группа	
	кол-во больных	%	кол-во больных	%
Кровотечения	2	2,2	0	0
Перитонит	0	0	4	5,4
Гнойные затёки	3	3,4	8	10,8
Септикопиемия	2	2,2	0	0
Желчные затёки	0	0	7	9,45
ИТОГО:	7	7,8	19	25,65
Летальный исход	0	0	1	1,35

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ результатов лечения больных с АП открытым и малоинвазивным методами свидетельствует о преимуществах последнего, что обусловлено более низкими показателями индекса АРАСНЕ - II, продолжительностью пребывания в стационаре и динамикой исчезновения признаков гнойной интоксикации.

2. Предложенный метод лечения отличается малотравматичностью, возможностью контроля эффективности проводимого лечения, а самое главное – положительными результатами у 92,1% больных.

3. Однако, несмотря на явные преимущества, в ряде случаев данный способ имеет свои огра-

ничения. Так, например, фактор, при котором применение дренирующих перкутанных вмешательств мы считаем нецелесообразным, это множественность поражений (более 3 гнойников), а также сложность конфигурации и заранее предполагаемое наличие крупных секвестров и очагов некроза. Связь абсцесса с полым органом так же ограничивает применение этого метода при определенных ситуациях. Во всех описанных случаях попытка дренирования абсцесса была бы заведомо опасной и неэффективной. С учетом перечисленных факторов этим больным были проведены традиционные вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А.Е. Борисов. – СПб.: Предприятие ЭФА, 2002. – 448 с.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц // [пер. с англ.]. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

3. Дударев В.А. Особенности хирургического лечения абсцесса печени у детей / В.А. Дударев, В.О. Складнева, И.В. Киргизов // Bull. Inter. Scientific Surgical Association. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 97-101.

4. Корымасов Е.А. Эффективность малоинвазивных пунктирно-дренажных вмешательств в лечении панкреонекроза / Е.А. Корымасов, А.М. Кричмар, Р.М. Джарар // Казан. мед. журнал. - 2013. - №1. - С.1-6.

5. Лебедев М.С. Инновационные технологии в диагностике и хирургическом лечении очаговых образований печени (обзор) / М.С. Лебедев // Саратов. науч.-мед. журнал. -2011. - №2. - С. 525-528.

6. Толстикова А.П. Выбор метода хирургического лечения больных с бактериальными абсцессами печени / А.П. Толстикова // Казан. мед. журнал. – 2012. - №2. - С.265-269.

7. Meyers W.C. Pyogenic and amebic liver abscess / W.C. Meyers, R.D. Kim // Sabiston Textbook of Surgery. - 16th ed. - 2001. - P. 1043-1055.

8. Stanton A. Glantz Primer of Biostatistics: Sixth Edition / Stanton A Glantz. – McGraw Hill Professional, 2005. – 520 p.

REFERENCES

1. Borisov AE. Rukovodstvo po khirurgii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey.2002;448.

2. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. 1998;459.

3. Dudarev VA, Skladneva VO, Kirgizov IV. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya abscessa pecheni u detey. Bulletin of the International Scientific Surgical Association. 2010;5(1):34-39.

4. Korymasov EA, Krichmar AM, Dzharar RM. Effektivnost' maloinvazivnykh punktsionno-drenaznykh vmeshatel'stv v lechenii pankreonekroza. 2013;1:1-6.

5. Lebedev MS. Innovatsionnye tekhnologii v diagnostike i khirurgi-cheskom lechenii ochagovykh obrazovaniy pecheni (obzor). Sara-tovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;2:525-8.

6. Tolstikov AP. Vybora metoda khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s bakterial'nymi abscessami pecheni. 2012;2:265-9.

7. Meyers WC, Kim RD. Pyogenic and amebic liver abscess. Sabiston Textbook of Surgery.2001;1043-55.

8. Stanton A. Glantz. Primer of Biostatistics. Sixth Edition. McGraw Hill Professional. 2005;520.



**В.О. Кондратьєв,
Н.Г. Порохня*,
О.В. Кунак***

ПОРУШЕННЯ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра госпітальної педіатрії № 1

(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Кондратьєв)

Дніпропетровськ, 49044, Україна

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»

Дніпропетровськ, 49100, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine»

hospital pediatric department N 1

Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

*SE «Dnipropetrovsk regional children clinical hospital of Dnipropetrovsk Regional Council (DRC)»**

Dnipropetrovsk, 49100, Ukraine

e-mail: kz-dodkb@yandex.ru

Ключові слова: діти, хронічна ревматична хвороба серця, доплерехокардіографія, гемодинаміка, інгібітори ангіотензин-перетворюючого фактору

Key words: children, chronic rheumatic cardiac disease, Doppler echocardiography, hemodynamics, inhibitors of angiotensin-converting factor

Реферат. Нарушение внутрисердечной гемодинамики у детей с хронической ревматической болезнью сердца. Кондратьев В.А., Порохня Н.Г., Кунак Е.В. С помощью доплерэхокардиографии изучены нарушения внутрисердечной гемодинамики у 44 детей в возрасте от 8 до 17 лет с хронической ревматической болезнью сердца и сформированными митральным, аортальным и комбинированными пороками сердца, а также с хронической ревматической болезнью сердца без формирования клапанного порока. Определен дифференцированный подход к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора при ревматических пороках сердца: приобретенная недостаточность митрального и/или аортального клапанов II-III ст. приводит к ремоделированию левых отделов сердца с формированием хронической недостаточности кровообращения и является показанием для длительного, не менее года, применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора. При наличии изолированной митральной регургитации I ст. у детей с хронической ревматической болезнью сердца от применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора можно воздержаться в связи с незначительными нарушениями клапанной гемодинамики и малым риском формирования недостаточности кровообращения. Своевременная санация хронических очагов инфекции в носоглотке (консервативное и оперативное лечение хронического тонзиллита, аденоидных вегетаций, терапия бациллоносительства гемолитического стрептококка) уменьшает риск формирования ревматического порока сердца у детей, перенесших острую ревматическую лихорадку.

Abstract. Disturbance of intracardiac hemodynamics in children with chronic rheumatic cardiac disease. Kondratiev V.A., Porokhnya N.H.*, Kunak Ye.V. By means of Doppler echocardiography there have been studied disturbances of intracardiac hemodynamics in 44 children aged 8-17 years with chronic rheumatic cardiac disease and developed mitral aortal and combined heart defects, as well as in chronic rheumatic cardiac disease without developed valvar defect. Differential approach has been defined to administration of inhibitors of angiotensin-converting factor in rheumatic heart defects: developed insufficiency of mitral and/or aortal valves II-III stage leads to remodeling of the left heart portions with developing chronic insufficiency of blood circulation, being an index for prolonged, not less than a year usage of the angiotensin-converting factor. In the presence of isolated mitral regurgitation, I stage in children with chronic rheumatic cardiac disease usage of the angiotensin-converting factor may be cancelled due to insignificant disturbances of valvar hemodynamics and a small risk of developing blood circulation insufficiency. Timely sanitation of chronic infection foci in nasopharynx (conservative and surgical treatment of chronic tonsillitis, adenoid vegetations, therapy of hemolytic streptococcus presence) decreases risk of developing rheumatic heart defect in children suffered acute rheumatic fever.

Незважаючи на стійку тенденцію до зниження захворюваності на гостру ревматичну лихоманку (ГРЛ) за останні десятиліття в усьому світі, ревматичні вади серця залишаються однією з

основних причин інвалідизації та смертності, а також однією з найбільш частих причин оперативних втручань на серці серед осіб молодого віку [9]. Також залишається достатньо високим

відсоток формування ревматичних вад серця після перенесеної ГРЛ, який становить у дітей 20-25%, у підлітків – близько 35% [10]. Дослідниками виділяються два основних шляхи формування ревматичної вади серця у дітей: вада серця розвивається як наслідок вальвуліту протягом найближчих 2-3 років після ревматичної атаки; формування вади не залежить від характеру перенесеної ревматичної атаки й починається через декілька років після неї, що дозволяє в цьому випадку зробити припущення про вторинно-латентний перебіг ревматичного процесу.

Як у дорослих, так і в дітей мітральна недостатність II-III ст., комбіновані та поєднані вади серця призводять до формування хронічної недостатності кровообігу (ХНК) [8], що потребує проведення своєчасної медикаментозної корекції, а іноді й хірургічного втручання з протезуванням клапанів.

Сучасні підходи до медикаментозної терапії ХНК базуються на принципах розвантаження серця при наявності його об'ємного перевантаження та поліпшення периферичного кровообігу [12]. Однією з груп препаратів, яка відповідає таким вимогам, є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), котрі абсолютно показані при наявності дисфункції шлуночків серця та ХНК. Застосування іАПФ дозволяє збільшити серцевий викид, зменшує застійні явища в малому колі кровообігу та кінцевий систолічний тиск у шлуночках серця, не змінюючи контрактильності міокарда. ІАПФ блокують утворення ангіотензину II, зменшують розвиток інтерстиційного фіброзу міокарда й патологічного ремоделювання серця [6].

Незважаючи на широке застосування іАПФ терапевтами й кардіологами, мають місце поодинокі роботи щодо застосування препаратів цієї групи для лікування ХНК у дитячому віці [6]. За даними деяких зарубіжних авторів, показаннями до застосування іАПФ у дітей можуть бути серцева недостатність внаслідок міокардальної дисфункції, ліво-правий шунт, трансклапанна регургітація, а також постопераційні стани. За необхідності ця група препаратів може поєднуватися зі стандартною терапією діуретиками та дигоксином [12]. Доведено, що в дітей з патологією міокарда відбуваються процеси ремоделювання серця, котрі спочатку є етапом компенсації з подальшим поступовим формуванням серцевої недостатності. При цьому вже на доклінічній стадії відзначається активація нейрогормональних систем регуляції [2], але чіткі критерії початку медикаментозної терапії ХСН із застосуванням іАПФ, особливо в пацієнтів з без-

симптомною дисфункцією шлуночків, зміненою клапанною гемодинамікою відсутні.

Метою роботи було вивчення особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки в дітей із хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) для визначення диференційованих підходів і показань до призначення іАПФ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено спостереження клінічного перебігу 44 випадків ХРХС у дітей у віці від 8 до 17 років, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в кардіоревматологічному відділенні Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні. Для порівняльного аналізу було виділено 4 групи дітей із ХРХС: першу групу склали 15 дітей із ХРХС без формування вади серця (34%), другу – 18 дітей із ХРХС та ізольованою недостатністю мітрального клапана I-III ст. (41%), третю – 5 дітей із ХРХС та ізольованою недостатністю аортального клапана (11%), четверту – 6 дітей із ХРХС та комбінованим ураженням клапанів (14%).

Діагноз ГРЛ (у дебюті захворювання) та ХРХС формулювався згідно з критеріями Кіселя-Джонса-Нестрова у модифікації Асоціації ревматологів Росії (2003) та згідно з протоколами діагностики й лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей. Стадія хронічної недостатності кровообігу оцінювалась згідно з класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х. Василенка у модифікації Н.М. Мухарлямова (1979).

При обстеженні дітей використовувались загальноприйняті клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічні показники крові: СРБ, АСЛ-О, РФ, бактеріологічні, інструментальні (ЕКГ у спокої, доплерехокардіографія)) методи дослідження. Ультразвукове обстеження серця проводилось на ультразвуковому сканері "Acuson CV70" (Siemens) в М- та 2D- режимі, а також із застосуванням доплера в імпульсному режимі (PW) за стандартною методикою. Морфометричні показники серця, параметри центральної гемодинаміки вимірювались за допомогою одно- та двомірної ехокардіографії (ЕхоКГ), імпульсної доплерехокардіографії (ДопплерЕхоКГ). У стандартних позиціях вимірювались систолічний і діастолічний діаметри лівого (ЛШ) і правого шлуночків (ПШ), лівого передсердя (ЛП), діаметр аорти. Морфометричні ехокардіографічні показники були нормовані за площею поверхні тіла. Розраховувались індекси співвідношення структур серця, показники насосної функції (ФВ) лівого шлуночка [12]. Якісну та кількісну оцінку трансклапанної мітральної (Мт), аортальної (Ао) регургітації проводили за

стандартною методикою [3]. Як нормативні використовували ЕхоКГ-показники здорових дітей, що були отримані нами раніше [4].

Для корекції порушень гемодинаміки 34 хворим протягом 12 місяців призначався іАПФ еналаприл у добовій дозі 0,1-0,2 мг/кг. Показаннями до призначення еналаприлу були наявність клінічних ознак ХНК I-III ст.; наявність Мт-регургітації II-III ст., наявність Ао-регургітації I-III ст.

Протипоказаннями до призначення еналаприлу були наявність артеріальної гіпотензії, стійкої брадикардії, стенозування аортального або мітрального клапана.

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилися з використанням альтернативного й варіаційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалася за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз наявності у хворих, які були під спостереженням, тригерних факторів або так званих передревматичних захворювань - хронічного тонзиліту (ХТ), аденоїдиту та бацилоносійства гемолітичного стрептококу показав, що в першій

групі дітей формування ХРХС у 80% випадків проходило на тлі хронічного тонзиліту (табл. 1). Тільки у 50% випадків у різні терміни від початку ГРЛ хворим цієї групи було проведено тонзилектомію. Крім того, бацилоносійство гемолітичного стрептококу на час проведення дослідження було відзначено у 20% випадків. У другій групі - в 56% випадків хворі діти мали декомпенсований ХТ, але тільки в 40% таких випадків у подальшому була проведена тонзилектомія. Гемолітичний стрептокок висівався з носоглотки хворих другої групи дещо частіше - у 28% випадків ($p > 0,05$). У третій групі хворих на ХРХС в усіх випадках, достовірно частіше, ніж у попередніх двох групах ($p < 0,05$), мало місце хронічне вогнище інфекції у вигляді декомпенсованого ХТ, але тільки у 60% хворих третьої групи було проведено тонзилектомію. У 40% випадків, достовірно частіше, ніж у попередніх двох групах, з носоглотки висівався гемолітичний стрептокок ($p < 0,05$). У четвертій групі в 50% випадків було діагностовано декомпенсований ХТ, але тонзилектомія за різними обставинами не проводилася. Носійство гемолітичного стрептококу було у 17% випадків хворих цієї групи.

Таблиця 1

Частота виявлення вогнища інфекції в носоглотці у хворих на ХРХС (%)

Вогнище інфекції в носоглотці	Група обстежених			
	1 група n = 15	2 група n = 18	3 група n = 5	4 група n = 6
ХТ (%)	80	56	100	50
Носійство гемолітичного стрептококу (%)	20	28	40	17

Таким чином, найчастіше декомпенсований ХТ мав місце у хворих на ХРХС з ізольованою недостатністю аортального клапана, в цій же групі дітей було зареєстровано найбільш високий відсоток стійкого бацилоносійства гемолітичного стрептококу, незважаючи на проведену при подальшому спостереженні тонзилектомію.

У той же час можна заключити, що своєчасна радикальна санація хронічного вогнища інфекції гемолітичного стрептококу в дітей, які перенесли ГРЛ, зменшує ризик епізодів повторної ревматичної лихоманки й вірогідність формування ревматичної вади серця у майбутньому. Слід зау-

важити, що за літературними даними наявність хронічного запального процесу в мигдаликах є одним з прогностично несприятливих факторів ризику формування ХРХС у дітей [1].

Порівняльний аналіз порушень клапанної гемодинаміки за даними ДопплерЕхоКГ-дослідження показав, що в першій групі хворих у 46,7% випадків виявлялася регургітація на мітральному клапані, частіше - переважала Мт-регургітація I ст. (71,4%) і в одній третині дітей - Мт-регургітація II ст. (табл. 2). При цьому в усіх випадках Мт-регургітація не супроводжувалася дилатацією порожнин ЛП і ЛШ, а клінічних явищ ХНК у цих хворих не було.

Частота випадків клапанної регургітації у дітей, хворих на ХРХС (%)

Регургітація на клапанах серця (%)	Група обстежених			
	1 група n = 15	2 група n = 18	3 група n = 5	4 група n = 6
Мт-регургітація:				
Усього	46,7	100	-	100
1 ст.	71,4	5,6	-	-
2 ст.	28,6	33,3	-	17
3 ст.	-	61,1	-	83
Ао-регургітація:				
Усього	-	-	100	67
1 ст.	-	-	40	-
2 ст.	-	-	60	75
3 ст.	-	-	-	25

У хворих другої групи Мт-регургітація виявлялася в усіх випадках, що було достовірно частіше ніж у 1-й групі ($p < 0,01$). У більшості таких хворих була Мт-регургітація ІІІ ст. (61,1%), значно рідше було зареєстровано Мт-регургітацію І-ІІ ст. При цьому у хворих з Мт-регургітацією ІІІ ст. була гіпертрофія ЛШ і дилатація ЛП, при Мт-регургітації І-ІІ ст. – дилатація ЛП, тобто ЕхоКГ-ознаки недостатності мітрального клапана. При цьому у всіх хворих з Мт-регургітацією ІІІ ст. були клінічні ознаки ХНК І-ІІА стадії.

У третій групі дітей з ізольованою недостатністю аортального клапана в усіх випадках була зареєстрована Ао-регургітація переважно ІІ ст. (60%). В усіх хворих цієї групи при ЕхоКГ-дослідженні була виявлена концентрична гіпертрофія ЛШ, а клінічні явища ХНК І-ІІ ст. спостерігалися у 80% випадків.

У дітей четвертої групи з комбінованим ураженням мітрального й аортального клапанів переважала Мт-регургітація ІІІ ст. (83% випадків) у сполученні з Ао-регургітацією ІІ-ІІІ ст. В усіх таких хворих за даними ЕхоКГ виявлялася ексцентрична гіпертрофія ЛШ і помірна дилатація ЛП. При клінічному обстеженні у 83% хворих була ХНК ІІА ст. і в одному випадку – ХНК ІІБ стадії.

Таким чином, комбіноване ураження мітрального й аортального клапанів серця при ХРХС в дитячому віці, а також недостатність клапанів ІІ-ІІІ ст. при їх ізольованому ураженні призводило до порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, дилатації і гіпертрофії лівих відділів серця з формуванням ХНК. Отримані дані співвідносяться з результатами Н.В. Банадиги та співавт. (2011), які у всіх хворих дітей з ХРХС спостерігали мітральну, аортальну регургітацію або їх поєднання легкого чи помірного ступеня тяжкості, при цьому 64,9% мали легкий ступінь

регургітації, 32,4% - помірний, 2,7% - тяжкий [1]. За даними зарубіжних вчених, діти з тяжким перебігом ревматичної хвороби серця в 90% випадків мали тяжку мітральну недостатність, у 10% - помірну [11].

У складі комплексної терапії обстежених дітей всіх груп протягом 12 місяців від початку лікування захворювання застосовувався іАПФ еналаприл. У першій групі еналаприл отримували 15 (100%) дітей, у другій групі - 11 (61%) дітей, у третій групі - 5 (100%) дітей, у четвертій групі - 3 дитини (50%), які мали трансклапанну регургітацію І-ІІІ ступеня. При контрольному обстеженні через 12 місяців та аналізі ступеня і частоти мітральної регургітації у жодної дитини першої групи не було зареєстровано прогресування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки та формування набуті недостатності мітрального клапана, при цьому у всіх (100%) випадках відзначалось зменшення ступеня Мт-регургітації на порядок (рис. 1), а саме: до ІІ ст. - у 7% випадків, до І ст. - у 73% випадків. Зникнення регургітації спостерігалось у 21% дітей першої групи. У другій групі хворих з ізольованою недостатністю мітрального клапана І-ІІІ ст. в 36,4% випадків НМК на фоні лікування еналаприлом зменшилась до ІІ ст., а в 45,5% випадків – до І ст. У 18,1% хворих цієї групи гемодинамічні порушення і ступінь трансмітральної регургітації суттєво не змінилися. У дітей четвертої групи з комбінованим ураженням клапанів лише в 1 дитини (33,3%) на фоні лікування еналаприлом було зареєстровано зменшення Мт-регургітації до І ст., в інших випадках позитивних змін гемодинаміки не було. В цілому, зменшення ступеня трансмітральної регургітації на фоні лікування іАПФ відзначалась у 100% дітей першої групи, в 81,9% дітей другої і у 33,3% дітей четвертої групи.

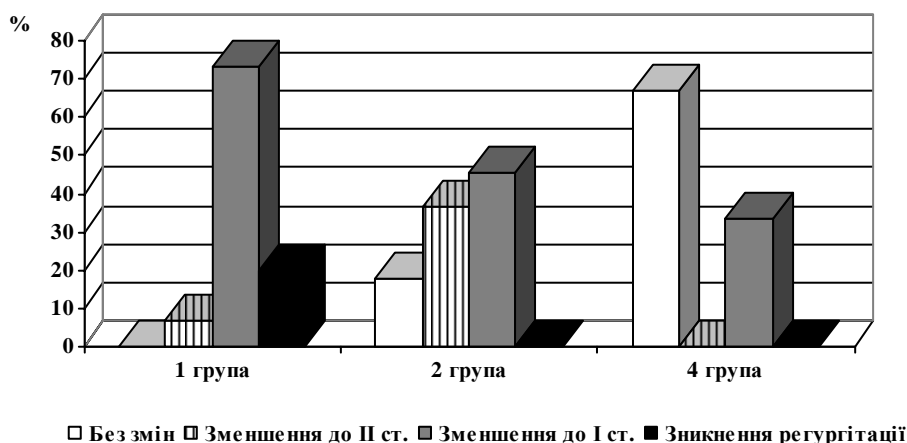


Рис. 1. Динаміка частоти випадків мітральної регургітації при ХРХС у дітей при лікуванні еналаприлом

При аналізі змін аортальної регургітації на фоні проведеної терапії іАПФ у 2 дітей (40%) третьої групи (рис. 2) ступінь регургітації зменшився на порядок, до I ст., а в 3 (60%) дітей суттєвих позитивних змін гемодинаміки не було. У четвертій групі дітей з комбінованим ураженням мітрального і аортального клапанів у 1

дитини (33,3%) ступінь Ао-регургітації регресував на порядок, до I ступеня, а в 2 дітей (66,7%) позитивної динаміки з боку Ао-регургітації не було. Взагалі, серед обстежених хворих позитивну динаміку по зменшенню Ао-регургітації мали 40% дітей третьої і 33,3% дітей четвертої групи спостереження.

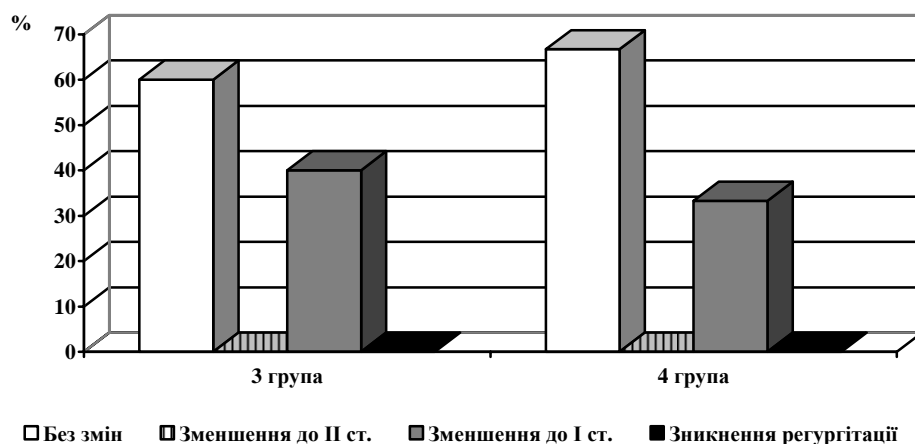


Рис. 2. Динаміка частоти випадків аортальної регургітації при ХРХС у дітей при лікуванні еналаприлом

Аналіз динаміки клінічних проявів ХСН на фоні лікування іАПФ показав відсутність прогресування серцевої недостатності в більшості хворих другої групи (88%). У 12% випадків ХСН регресувала до НК I ст.

У дітей третьої групи з ізольованою недостатністю аортального клапана клінічні прояви серцевої недостатності зменшилися до НК I ст. в 20% випадків, залишилися без змін у 80% випадків. У дітей четвертої групи НК II-Б ст. регресувала до НК II-А ст. у 17%, а у 83% випадків залишилася без змін.

Таким чином, застосування іАПФ як патогенетичної терапії було достатньо ефективним для зменшення мітральної й аортальної регургітації в складі комплексної терапії при дотриманні термінів лікування до 12 місяців. Лікування за допомогою іАПФ випадків комбінованого ураження мітрального й аортального клапанів було малоефективним для зменшення ступеня недостатності клапанів та стадії хронічної серцевої недостатності.

ВИСНОВКИ

1. Своєчасна санація хронічного вогнища інфекції в носоглотці в дітей, які перенесли гостру ревматичну лихоманку, зменшує ризик формування ревматичної вади серця у майбутньому.

2. Недостатність мітрального і/або аортального клапанів II-III ст. на тлі хронічної ревматичної хвороби серця в дітей веде до дилатації і гіпертрофії лівих відділів серця з формуванням хронічної недостатності кровообігу.

3. Хронічна ревматична хвороба серця в дітей з формуванням мітральної або аортальної недо-

статності клапанів серця і хронічною недостатністю кровообігу I-II ст. є показанням для тривалого, протягом року, застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

4. При наявності ізольованої мітральної регургітації I ст. у дітей з хронічною ревматичною хворобою серця від застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту можна утриматися у зв'язку з низьким ризиком значущого порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки і формування хронічної недостатності кровообігу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Банадига Н. В. Прогностичні критерії ризику формування хронічної ревматичної хвороби серця у дітей / Н. В. Банадига, О. Р. Боярчук, Н.І. Ярема // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – №2. – С. 17, 85.

2. Богмат Л.Ф. Ремодельовання серця й стан систем регуляції при патології міокарда у дітей / Л.Ф. Богмат, Л.И. Рак, Е.Л. Ахназарянц // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 76.

3. Клінічна доплерівська ультрасонографія / за ред. Пола Л. Аллана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Позняка, В. Нормана МакДікена [пер. з англ.]. - Львів: Медицина світу, 2007.- 374 с.

4. Кондратьев В.А. Сердечно-сосудистые заболевания у детей в практике педиатра и семейного врача / В.А. Кондратьев, Л.И. Вакуленко. – Днепропетровск : Литограф, 2012. – С. 134-137.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001.- 401 с.

6. Нагорная Н. В. Ингибиторы АПФ. Возможности применения в педиатрической практике / Н. В. Нагорная, С. А. Паршин // Здоровье ребенка. - 2010. - № 3 (24). - С. 113-115.

7. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография.- изд. 2-е / Н. Шиллер, М. А. Осипов.- М.: Практика, 2005. - 344 с.

8. C. Bruch. Diagnostic usefulness and prognostic implications of mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation / C. Bruch, I. Klem, G. Breithardt [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 100, N 5. – P. 860-865.

9. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan Schoolchildren / A. Beaton, E. Okello, P. Lwabi [et al.] // Circulation. - 2012. - Vol. 125. – P. 3127-3132.

10. High prevalence of rheumatic heart disease detected by Echocardiography in School Children / M. Bhaya, S. Panwar, R. Beniwal, R.B. Panwar // Echocardiography. – 2010. – Vol. 27. – P. 448-453.

11. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations / E.J.N. Câmara, C. Neubauer, G.F. Câmara, A. A. Lopes // Cardiol Young. – 2004. – Vol. 14. – P. 527-532.

12. Momma K. ACE Inhibitors in Pediatric Patients with Heart Failure / K. Momma // Pediatr Drugs. – 2006. – Vol. 8, N 1. – P. 55-69.

REFERENCES

1. Banadyga NV, Boyarchuk OR, Yarema NI. Prognostic criteria of risk of formation of chronic rheumatic cardiac disease in children. Pediatrics, obstetrics and gynecology. 2012;2:17,85.

2. Bogmat LF, Rak LI, Ahnazaryants EL. Remodeling of the heart and state of regulatory system in myocardial pathology in children. Pediatrics, obstetrics and gynecology. 2007;4:76.

3. Allan PollL, Dabbins PollA, Poznyak MyronA, MakDiken VNorman. Clinical Doppler ultrasonography [transl from English]. Lviv: Medicine of the world. 2007;374.

4. Kondratiev VA, Vakulenko LI. Cardio-vascular diseases in children in the practice of pediatrician and family doctor. Dnepropetrovsk: «Litograph». 2012;134-7.

5. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistic methods in medico-biologic researches with the usage of Excel. K.: MORION. 2001;401.

6. Nagornaya NV, Parshin SA. Ingibitors of APF. Possibilities of usage in pediatrics. Health of a child. 2010;3(24):113-5.

7. Shiller N, Osipov MA. Clinical echocardiography. 2-nd edition - M.: Practice. 2005;344.

8. Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implications of mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2007;100:860-5.

9. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan Schoolchildren. *Circulation.* 2012;125:3127-32.

10. Bhaya M, Panwar S, Beniwal R, Panwar RB. High prevalence of rheumatic heart disease detected by

Echocardiography in School Children. *Echocardiography.* 2010;27:448-53.

11. Cámara EJM, Neubauer C, Cámara GF, Lopes AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young.* 2004;14:527-32.

12. Momma K. ACE Inhibitors in Pediatric Patients with Heart Failure. *Pediatr Drugs.* 2006;8(1):55-69.



УДК 616.314-002-089.23-084

А.Э. Деньга

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА СОПРОВОЖДЕНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНЫМ КАРИЕСОМ ЗУБОВ

*ГУ «Одесский национальный медицинский университет»
кафедра ортодонтии*

(зав. – д. мед. н., проф. Б.Н. Мирчук)

ул. Ришельевская, 11, Одесса, 65026, Украина

SE "Odessa National Medical University"

Department of Orthodontics

Rishel'evskaya str., 11, Odessa, 65026, Ukraine

e-mail: credendo_videss@mail.ru

Ключевые слова: *начальный кариес зубов, ортодонтическое лечение, комплексная терапия*

Key words: *initial caries of teeth, orthodontic treatment, complex therapy*

Реферат. Карієспрофілактична ефективність терапевтичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування дітей з початковим карієсом зубів. Деньга А.Е. Використання при ортодонтичному лікуванні незнімної апаратури порушує процеси мінералізації зубів, погіршує рівень гігієни в порожнині рота, стимулює розвиток каріозного процесу. Ситуація істотно ускладнюється за наявності у пацієнта початкового карієсу зубів. Метою цього дослідження було визначення генетичних особливостей дітей з початковим карієсом зубів і клінічна оцінка карієспрофілактичної ефективності розробленого терапевтичного комплексу супроводу лікування ЗЩА. У дослідженні брало участь 47 дітей 12-14 років з початковим карієсом зубів. Проводилася комплексна діагностика, включаючи молекулярно-генетичні дослідження. Для дітей основної групи терапевтичний комплекс включав ремінералізуючі, адаптогенні й біогенні препарати, що підвищують неспецифічну резистентність, а також інфільтраційну терапію ICON перед фіксацією брекетів. Карієспрофілактичний комплекс супроводу лікування ЗЩА у дітей з початковим карієсом зубів, розроблений з урахуванням виявлених

генетичних порушень амелогенезу, 2-ї фази детоксикації, колагеноутворення, рівень функціональних реакцій у порожнині рота, стану твердих тканин зубів і тканин пародонта дозволив законсервувати існуючий каріозний процес, нормалізувати пародонтальні та гігієнічні індекси на всіх етапах лікування.

Abstract. Caries preventive efficiency of therapeutic complex accompanying orthodontic treatment of children with initial dental caries. Denga A.E. *The use of orthodontic non-removable appliance in orthodontic treatment interferes with the process of teeth mineralization, worsens level of oral cavity hygiene, stimulates development of caries process. The situation is complicated when a patient has an initial tooth decay. The aim of this study was to determine genetic characteristics of children with initial caries and clinical evaluation of effectiveness of the developed caries preventive therapeutic complex accompanying treatment of jaw facial anomalies (JFA). 47 children aged 12-14 with initial tooth decay participated in the examination. Complex diagnostics, including molecular genetic studies was carried out. Therapeutic complex for children, of the main group included remineralizing, adaptogenic, biogenic agents, which increase non-specific resistance, as well as infiltration ICON therapy before fixing braces. Caries preventive complex accompanying JFA treatment in children with primary tooth decay developed with regard to revealed genetic disorders of amelogenesis, 2-nd of phase detoxification, collagen formation, functional responses in the oral cavity, state of hard tissues of teeth and periodontal tissues enabled to preserve existing carious process, normalize periodontal and hygienic indices at all stages of treatment.*

Карієс зубів спостерігається у 90% населення світу. В даний час загальноприйнятою є мультифакторіальна етіологія цього захворювання. Використання сучасних діагностичних методів, включаючи молекулярно-генетичні, дозволяє виявити причини підвищеного ризику розвитку патології. Пошук інформативних генетичних маркерів ризику виникнення карієса інтенсивно проводиться в останнє десятиліття [4, 5, 6, 8, 10].

Використання при ортодонтичному ліанні довготривале носіння ортодонтичної апаратури порушує процеси мінералізації зубів, погіршує рівень гігієни в порожнині рота, стимулює розвиток каріозного процесу [3]. В зв'язі з фундаментальними перестроювальними процесами, протікаючими в дитячому організмі, його системи являються, як правило, недосконалими і не здатними впоратися з тривалими стрес-факторами різної етіології, в тому числі в порожнині рота. В дитячому організмі в період активного росту спостерігається дефіцит білків і жирів, знижується рівень регуляції рН і здатність підтримувати адаптаційно-компенсаторні реакції на природному, фізіологічному рівні [9].

Ситуація суттєво ускладнюється при наявності у пацієнта початкового карієса зубів і потребує розробки лікувально-профілактичного терапевтичного комплексу для різних етапів лікування зубо-челюстних аномалій (ЗЧА).

Метою даного дослідження було визначення генетичних особливостей дітей з початковим карієсом зубів для визначення ризику ускладнень при ортодонтичному втручанні та клінічна оцінка карієспрофілактичної ефективності розробленого тера-

певтичного комплексу супроводження лікування ЗЧА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДОВАНЬ

В дослідженні брало участь 47 дітей 12-14 років (25 дітей – основна група і 22 – група порівняння) з початковим карієсом зубів, направлених на ортодонтичне лікування. При цьому проводилась молекулярно-генетична оцінка (15 дітей) по кліткам буккального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [7] передраположеності до порушень в твердих тканинах зубів дентино- і амелогенезу, кальцієвого і фосфорного обміну, колагеноутворення і детоксикації [1], оцінка стану твердих тканин зубів (КПУз, приріст карієса) і рівня гігієни в порожнині рота (Silness-Loe, Stallard). Діти групи порівняння до фіксації брекетів отримували тільки базову терапію (саніація порожнини рота і професійна гігієна). Діти основної групи, крім базової терапії, по результатам проведеної діагностики, отримували на підготовчому етапі терапевтичний комплекс (табл. 1), включаючий ремінералізуючі, адаптогенні препарати, біогенні стимулятори, препарати, підвищуючі неспецифічну резистентність, а також інфільтраційну терапію з використанням високотекучого фотополімера ICON [2].

Всі результати досліджень оброблені статистично з використанням комп'ютерної програми Statistika 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕННЯ

В таблиці 2 представлені приклади результатів дослідження алельного поліморфізму генів амело- і дентиногенезу, метаболізму кальцію, магнію і колагеноутворення.

**Терапевтический комплекс профилактики осложнений
при ортодонтическом лечении детей с начальным кариесом зубов**

Препарат	Дозировка	Сроки	Механизм действия
Остеовит-гель	вечером с капной перед сном	2 недели перед фиксацией брекетов	реминерализация, т.к. нарушен амелогенез (Amelx)
Эликсиры: 1. Биодент 2. Лизодент 3. Гранатовый	полоскание с экспозицией (по инструкции)	2 недели перед фиксацией брекетов и 2 недели после фиксации брекетов	1. Адаптоген, биостимулятор, т.к. снижена резистентность (нарушения в IL-1B) 2. Регуляция микробиоценоза, повышение неспецифической резистентности (нарушения в IL-1B) 3. Повышение минерализующих свойств пульпы и ротовой жидкости
Зубная паста R.O.C.S. с кальцием		2 недели перед фиксацией брекетов утром и вечером	реминерализующий
Сарженор (аргинин)	системно, по инструкции	2 недели до фиксации брекетов	Набор аминокислот (аргинина аспартата) – противодействует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса
Инфильтрационная терапия ICON	по инструкции	за 2 недели перед фиксацией брекетов	Консервация кариозного процесса, улучшение адгезии брекета к зубу, повышение кислотоустойчивости эмали вокруг брекета
Кальцикор	системно, по инструкции	1 месяц после фиксации брекетов	Пребиотик, источник кальция, адаптоген – регулирует микробиоценоз, способствует выведению токсинов (нарушения в генах GSTM1, GSTT1)

Примечание: все позиции, кроме инфильтрационной терапии, повторяются каждые 6 месяцев.

В таблице 3 представлен пример полиморфизма генов цитокинов и в таблице 4 – детоксикации.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии полиморфизма в гене амелогенина (Amelx). Выявлена гетерозиготная мутация Rs17878486 T>C и полная мутация Rs946252 T>C.

Половина исследуемой выборки пациентов характеризуется наличием функционально неполноценного аллеля А в гене COL2A1 –гетерозиготный генотип СА. Т.е. морфологическая структура твердых тканей зубов в исследуемой выборке пациентов имеет значительные отклонения от нормы.

Таблица 2

Полиморфизм генов амело-, дентиногенеза, метаболизма кальция, магния и коллагенообразования

Гены	Amelx (амелогенез)			DSPP (дентиногенез)			CASR (метаболизм Ca, Mg)			Col2A1 (коллагенообразование)		
	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
полиморфизм	A.Rs17878486 T>C Б Rs946252 T>C			Asn680Ser			A986S			6846C>A		
	1.А	T/C		A/A			A/A			C/C		
	1.Б		C/C									
	2.А	T/T		A/A			A/A			C/A		
2.Б		C/C										

Таблиця 3

Полиморфизм генов цитокинов

Гены	IL1B			IL-6		
полиморфизм	C3954T			G(-174)C		
	норма	гетерозигота	мутация	норма	гетерозигота	мутация
1	C/T			G/G		
2	C/T			G/G		

Кроме того, исследуемые пациенты имели функционально неполноценный генотип интерлейкина IL-1B, представленный гетерозиготами.

Нарушения в IL-1B может приводить к повреждению тканей и возникновению системной

патологии, изменяющей течение воспалительного процесса, нарушению цитоскелетной реорганизации остеокластов, т.е. может обуславливать развитие кариеса у детей.

Таблиця 4

Полиморфизм генов детоксикации

Гены	Cyp1A1			GSTM1		GSTT1	
полиморфизм	A1506G			делеция		делеция	
	норма	гетерозигота	мутация	норма	делеция	норма	делеция
1	A/G			0		0	
2	A/A			0		0	

Исследование полиморфизма генов второй фазы детоксикации показало наличие делеций у всех исследованных детей с начальным кариесом зубов. Делеция приводит к полной инактивации работы гена. Результатом является низкая активность генов ферментов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (нулевые генотипы GSTM1и GSTT1), что предполагает низкую сте-

пень обезвреживания клеток организма от токсинов, вследствие чего развиваются процессы перекисного окисления липидов клеточной мембраны, токсические повреждения клеточных структур.

Результаты оценки состояния твердых тканей зубов и уровня гигиены у детей в процессе ортодонтического лечения представлены в таблицах 5-6.

Таблиця 5

Изменение индекса КПУз в процессе ортодонтического лечения детей с начальным кариесом зубов

Сроки наблюдения	Группа сравнения n=22, M±m	Прирост кариеса	Основная группа n=25, M±m	Прирост кариеса
Исходное состояние	3,0±0,4	-	3,0±0,4	-
Через 6 месяцев	3,3±0,4	0,3	3,1±0,3	0,1
Через 1 год	3,5±0,3	0,2	3,2±0,3	0,1
Через 2 года	3,9±0,4	0,4	3,3±0,4	0,1
Всего, прирост		0,9		0,3

30 % обследованных детей имели наивысшую интенсивность кариеса (НИК) и показатель поражения 12,34.

Кариеспрофилактическая эффективность за 2 года наблюдений составила 66,7 %.

При этом пародонтальные индексы (РМА %, кровоточивости, Шиллера-Писарева и зубного камня) у детей основной группы через 2 года также были достоверно ниже ($p < 0,001$) чем в группе сравнения и в исходном состоянии.

Таблица 6

Показатели уровня гигиены в процессе ортодонтического лечения детей с начальным кариесом зубов

Сроки наблюдения	Silness-Loe		Stallard	
	группа сравнения n=22, M±m	основная группа n=25, M±m	группа сравнения n=22, M±m	основная группа n=25, M±m
Исходное состояние	1,41±0,12	1,44±0,12	1,65±0,13	1,65±0,13
Перед фиксацией брекетов	1,33±0,12	0,84±0,10	1,43±0,13	0,77±0,10
Через 1 месяц	1,65±0,14	0,96±0,10	1,82±0,15	0,89±0,10
Через 6 месяцев	1,8±0,14	1,04±0,10	1,91±0,17	1,13±0,10
Через 1 год	2,05±0,17	0,84±0,10	2,01±0,20	0,71±0,10
Через 2 года	2,13±0,17	0,98±0,10	2,11±0,20	0,84±0,10

Примечание: показатель достоверности отличий от группы сравнения через 2 года $p < 0,001$.

Через 2 года наблюдений оба гигиенических индекса у детей основной группы были более чем в 2 раза ниже, чем в группе сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кариеспрофилактический комплекс сопровождения лечения ЗЧА у детей с начальным кариесом зубов, разработанный с учетом выяв-

ленных генетических нарушений амелогенеза, 2-й фазы детоксикации, коллагенообразования, уровня функциональных реакций в полости рта, состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта позволил затормозить существующий кариозный процесс, нормализовать пародонтальные и гигиенические индексы на всех этапах лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков А.Н. Значение полиморфизма генов человека, участвующих в амелогенезе и формировании микросреды ротовой полости, для развития кариеса / А.Н. Волков, Л.Ю. Лошакова // Мед. генетика.– 2011.– Т.Х, №2.– С.12-16.
2. Деньга А.Э. Инфильтрационная терапия на подготовительном этапе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий у детей с начальным кариесом зубов / А.Э. Деньга // Стоматол. журнал.– 2013.– Т.ХIV, №3.– С.243-245.
3. Ткаченко Ю.В. Прогнозирование очаговой деминерализации эмали у пациентов с несъемной ортодонтической техникой в свете объективизации эмалевой резистентности / Ю.В. Ткаченко, Р.Б. Слободской // Вісник стоматології. – 2011. – № 2. – С. 61-63.
4. Analysis of the molecular mechanisms of targeted anti-caries DNA plasmid enhancing antibody responses by gene arrays / Q. A. Xu, F. Yu, M. Fan [et al.] // J. Gene Med.– 2009.– Vol. 11, N 4.– P. 354-360.
5. Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free

- children / A. Bagherian, H. Nematollahi, J. T. Afshari, N. Moheghi // J.Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.– 2008.– Vol. 26, N 1. – P.18-21.
6. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge / T. Shimizu, B. Ho, K. Deeley [et al.] // PLoS One.– 2012.– Vol. 7, N 9.–P. 22-25.
7. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia / R. K. Saiki, S. Scharf, F. Faloona [et al.] // Science.– 1985.– Vol. 230, N 4732. –P. 1350-1354.
8. Genome-wide association scan of dental caries in the permanent dentition / X. Wang, J. R. Shaffer, Zh. Zeng [et al.] // BMC Oral Health.– 2012.– N 12.– P.57-60.
9. Mantovani A. Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: Possible modes of action / A. Mantovani, A. Fucic // Reprod. Toxicol.- 2013.- Vol. 37.- .22-25.
10. Using family data as a verification standard to evaluate copy number variation calling strategies for genetic association studies / X. Zheng, J. R. Shaffer, C.P. McHugh [et al.] // Genet. Epidemiol.– 2012.– Vol. 36, N 3.– P.253-262.

REFERENCES

1. Volkov AN, Loshakova LYu. The value of polymorphism of human genes involved in the formation and Amelogenesis microenvironment of the oral cavity, for the development of dental caries. *Meditinskaya genetika*. 2011;10(2):12-16.
2. Den'ga AE. Infiltration therapy in the preparatory phase of orthodontic treatment of dentofacial anomalies in children with primary caries. *Stomatologicheskii zhurnal*. 2013;14(3):243-45.
3. Tkachenko JuV, Slobodskoj RB. Prediction focal demineralization of enamel in patients with fixed orthodontic appliances in the light of the objectification of enamel resistance. *Visnyk stomatologii*. 2011;2:61-63.
4. Xu QA, Yu F, Fan M, Xing Q, Liu G, Liu C. Analysis of the molecular mechanisms of targeted anticaries DNA plasmid enhancing antibody responses by gene arrays. *J. Gene Med*. 2009;11(4):354-60.
5. Bagherian A, Nematollahi H, Afshari JT, Moheghi N. Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children. *Journal of the Indian Soc. Pedod. Prev. Dent*. 2008;26(1):18-21.
6. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseño-Ruiz J, Faraco IM. Jr. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS One*. 2012;7(9):22-25.
7. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985;230(4732):1350-4.
8. Wang X, Shaffer JR, Zeng Z, Begum F, Vieira AR. Genome-wide association scan of dental caries in the permanent dentition. *BMC Oral Health*. 2012;12:57-60.
9. Mantovani A, Fucic A. Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: Possible modes of action. *Reprod. Toxicol*. 2013;37:22-25.
10. Zheng X, Shaffer JR, McHugh CP, Laurie CC, Feenstra B, Melbye M, Murray JC, Marazita ML, Feingold E. Using family data as a verification standard to evaluate copy number variation calling strategies for genetic association studies. *Genet. Epidemiol*. 2012;36(3):253-62.



УДК 616. 31-008.9-092-053.2

**І.М. Щербина,
І.В. Ковач,
Є.Н. Дичко,
О.М. Таран**

**ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ
ПЕРІОДОНТИТУ В ДІТЕЙ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра дитячої стоматології
(зав.-д.мед.н., проф. І.В.Ковач)
Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine»
chair of children's stomatology
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: E.N.Dichko@mail.ru*

Ключові слова: школярі, клінічно здорові, інфіковані туберкульозом, періодонтит, дегідрогенази
Key words: schoolchildren, clinically healthy, infected with tuberculosis, periodontitis, dehydrogenases

Реферат. Некоторые аспекты патогенеза периодонтита у детей. Щербина И.Н., Ковач И.В., Дычко Е.Н., Таран О.М. Воспалительные процессы в окружающих корень зуба тканях - явление достаточно частое и возникает как прямое осложнение кариеса. Если острый периодонтит проявляется мучительными болями в зубе и нарушением физиологического акта жевания пищи, признаками общей интоксикации, то не менее вреден и опасен для организма вяло текущий хронический периодонтит. Ведь он формирует состояние хронической одонтогенной интоксикации и хронического сепсиса с полемками функционирования ряда внутренних органов и систем. Подобные осложнения могут вызвать существенные нарушения функции почек, печени, сердца, суставов, и их лечение без ликвидации очага воспаления в периапикальных тканях нередко малоэффективно, что обязано учитывать врачи-интернисты. Однако санирование полости рта консервативными способами

лечения одонтогенных воспалительных очагов имеет свои сложности, большей частью из-за игнорирования важных звеньев патогенеза такого воспаления. Поэтому была изучена активность ферментов дегидрогеназ крови из периапикальных тканей зубов, пораженных хроническим периодонтитом. Изучен уровень сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы лимфоцитов у 110 школьников в возрасте от 13 до 17 лет. Основную группу обследованных составляли лица инфицированные туберкулезом – 50 человек, а группу контроля (60 чел.) – здоровые относительно туберкулеза. Все школьники имели один-два зуба с хроническим периодонтитом верхушечной локализации. В результате исследования установлено, что в воспалительных околозубных тканях имеет место существенное угнетение активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, что свидетельствует о снижении локального иммунитета и, как следствие, активации болезнетворных бактерий. У лиц, инфицированных туберкулезом, подобные нарушения более выраженные. Такие особенности патогенеза периодонтита следует учитывать в комплексном его лечении.

Abstract. Some aspects of periodontitis pathogenesis in children. Shcherbina I.N., Kovach I.V., Dychko Ye.N., Taran O.M. *Inflammatory processes in the tissues surrounding tooth root are frequent enough and develop as the direct complication of caries. As acute periodontitis is manifested with grinding toothache and violation of physiological act of chewing, symptoms of general intoxication, the continuous sluggish chronic periodontitis is harmful and dangerous to the organism as well. It forms the state of chronic odontogenetic intoxication and chroneosepsis with wrong functioning of some internal organs and body systems. The like complications can cause significant disturbance to the function of kidneys, liver, heart, joints and their treatment without ablating focus of inflammation is often ineffective; this must be taken into account by doctors-interns. However, scanning of the oral cavity by conservative means has its difficulties mostly because of ignoring pathogenesis of such inflammation. That is why activity of ferments of blood dehydrogenases from the periapical tissues of the teeth affected with the chronic periodontitis was studied. The level of succinate dehydrogenase and alpha-glycerophosphate dehydrogenase of lymphocytes of 110 schoolchildren aged 13-17 years old was studied. The main group of examined individuals included those of infected with tuberculosis – 50 individuals, and the control group (60 individuals) – clinically healthy ones without tuberculosis disease. All schoolchildren had 1 or 2 teeth affected with chronic periodontitis of the apical localization. The researchers found that a significant inhibition of activity of succinate dehydrogenase and alpha-glycerophosphate dehydrogenase ferments occurs in the inflammatory periodontal tissues, which indicates to local immunity decline, and as a consequence, pathogenic bacteria activation. In people infected with tuberculosis these violations were more developed. Such features of periodontitis pathogenesis must be taken into account when providing a combined treatment.*

Із усього загалу основних стоматологічних захворювань карієс зубів та його ускладнення становлять переважну більшість, досягаючи 70-80% поширеності серед населення України [4, 6]. Враховуючи високу частоту захворюваності, тяжкість клінічних проявів, можливе ураження зон росту щелеп дитини в період їх розвитку з тяжкими деформаціями всього зубо-щелепно-лищевого апарату, локальні запалення в періодонтальних тканинах є актуальною проблемою в стоматології. Разом з тим ускладнення карієсу зубів можуть бути не такою загрозою для здоров'я, якщо діти знаходяться увесь період дитинства під пильним наглядом дитячого стоматолога, який систематично виконує повний обсяг профілактичної планової санації порожнини рота [2, 7]. Адже сучасна система стоматологічної допомоги передбачає обов'язкові профілактичні огляди органів ротової порожнини з терміновим усуненням чинників виникнення та лікуванням нових уражень зубних тканин. Тільки в таких умовах можливе підтримання достатнього рівня стоматологічного здоров'я на значний час [8, 9, 10].

Разом з тим низка причин не дає змоги забезпечити таке здоров'я у дитячого населення. Тому виникають прямі ускладнення карієсу зубів, якими є пульпіт та періодонтит, і вони становлять майже 40 ум.од. на 1000 школярів, здебільшого в тимчасових зубах. Це дуже загрозна явище, адже при порушенні бар'єрної функції навколзубних тканин неминуче виникають гострі запальні процеси щелепно-лищевої ділянки у вигляді абсцесу, флегмони, лімфаденіту, остеомієліту щелеп з непередбаченими наслідками. Значної шкоди загальному здоров'ю дитини завдають і хронічні гангренозні запалення пульпи чи періодонта. Слід визначити, що в деяких випадках консервативні способи лікування подібних запалень недосконалі і тому вивчення особливостей бактеріального інфікування навколзубних тканин, місцевого неспецифічного та специфічного захисту зберігає свою актуальність [11, 12, 13].

Тому метою дослідження стало вивчення характеру метаболізму ферментів дегідрогеназ у лімфоцитах періапикальної крові і їх участі в патогенезі хронічного періодонтиту в дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 110 школярів у віці від 13 до 17 років чоловічої та жіночої статі порівню. З них основну групу склали особи, інфіковані туберкульозом (ІТ) – 50 осіб, а групу порівняння представляло 60 практично здорових осіб. Усі школярі мали один-два зуби з хронічним верхівковим періодонтитом, які до обстеження не лікувались у стоматолога. Діти ІТ були під наглядом лікаря-фтизіатра.

Використані клініко-рентгенологічні способи обстеження хворих на періодонтит зубів за загальноприйнятою в дитячій стоматології схемою та підтвердженням конкретного діагнозу.

Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) та альфа- гліцерофосфатдегідрогенази (α -Г ФДГ) лімфоцитів крові, отриманої в ділянці проєкції верхівки кореня ураженого зуба, з дозволу пацієнта за умови згоди батьків, вивчали за методом кількісної цитохімії за Р.П. Нарцисовим [3, 5]. Отримані цифрові дані піддані статистичному аналізу [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення активності ферментів СДГ та α -Г ФДГ лімфоцитів дозволило виявити низку особливостей їх функціонування в тканинах верхівкового періодонту в стані хронічного запалення

при різних умовах – у практично здорових та інфікованих туберкульозом. Основні показники дегідрогеназ наведені в таблицях 1,2. При цьому проведено порівняння показників ферментів інтактного періодонта, а також періодонта при різних формах хронічного періодонтиту – фіброзного, грануломатозного, гранулюючого та хронічного при загостренні перебігу.

Аналіз цифрових даних таблиці 1, перш за все, свідчить про суттєві зміни активності дегідрогеназ у ділянці хронічного запалення періодонта у випадках наявності в осіб туберкульозного інфікування чи без нього. Тобто, слід мати на увазі, що рівень СДГ при хронічних верхівкових періодонтитах достойменно знижується. При цьому більш виразне зниження активності цієї дегідрогенази при хронічному грануломатозному (в 2,5 рази) та гранулюючому (в 3,5 рази) періодонтиті. У той же час в осіб ІТ навіть інтактний періодонтит має достовірно нижчі показники порівняно зі здоровими школярами. А в тих же осіб з хронічним запаленням тканин періодонта показники цієї дегідрогенази мають більш суттєву відміну в бік зниження (майже в 2 рази) відносно осіб з такими ж верхівковими періодонтитами, але інтактних відносно ІТ.

Таблиця 1

Рівень ферменту СДГ (в ум.од.) при хронічному періодонтиті (M±m)

Обстежені особи	Залежність показників рівня СДГ від форми хронічного періодонтиту				
	в інтактному періодонтиті	при хронічному фіброзному періодонтиті	при хронічному грануломатозному періодонтиті	при хронічному гранулюючому періодонтиті	при загостренні хронічного періодонтиту
Здорові особи	18,9±0,3	-	-	-	-
Особі без туберкульозу з хронічним періодонтитом	17,9±0,5 p >0,05	18,3±0,5 p >0,05	12,9±0,4 p <0,05	5,9±0,9 p <0,05	15,5±0,5 p <0,05
Особі з ІТ без пошкодження зубів	14,4±0,4 p <0,05	-	-	-	-
Особі з ІТ та верхівковим періодонтитом	12,8±0,2 p <0,05	14,3±0,5 p <0,05	6,9±0,6 p <0,05	3,9±0,4 p <0,05	12,5±0,6 p <0,05

Цікаво, що зміна активності ферменту α -ГФДГ має таку ж закономірність, тобто достойменне зменшення його показників. Але при хронічному гранулюючому періодонтиті як в осіб ІТ, так і без нього рівень дегідрогенази

суттєво підвищується, очевидно, чітко реагуючи на активний та агресивний запальний процес у періодонті. Загострення хронічного періодонтиту не суттєво впливає на рівень дегідрогеназ у запальних ділянках.

Рівень ферменту α -ГФДГ (в ум.од.) при хронічному періодонтиті ($M \pm m$)

Обстежені особи	Залежність показників рівня α -ГФДГ від форми хронічного періодонтиту				
	в інтактному періодонті	при хронічному фіброзному періодонтиті	при хронічному грауломатозному періодонтиті	при хронічному гранулюючому періодонтиті	при загостренні хронічного періодонтиту
Здорові	12,9 \pm 0,6	-	-	-	-
Особи без туберкульозу з хронічним періодонтитом	12,8 \pm 0,6 p >0,05	14,3 \pm 0,5 p >0,05	9,3 \pm 0,6 p <0,05	17,3 \pm 0,6 p <0,05	9,6 \pm 0,7 p <0,05
Особи з ІГ без пошкодження зубів	10,4 \pm 0,4 p <0,05	-	-	-	-
Особи з ІГ та верхівковим періодонтитом	9,3 \pm 0,6 p <0,05	10,5 \pm 0,4 p <0,05	5,2 \pm 0,6 p <0,05	15,1 \pm 0,4 p <0,05	3,2 \pm 0,9 p <0,05

Отримані дані свідчать про стан імунітету в періапикальних тканинах. Відомо, що рівень активності як СДГ, так і α -ГФДГ – це один з показників імунокомпетентної функції місцевого захисту при пошкодженні тканин, зокрема запальним процесом. Слід зауважити, що активність ферментів лімфоцитів крові більш виразно пригнічена при хронічному гранулюючому та грауломатозному верхівковому періодонтиті як більш активних та агресивних формах запального перебігу. Слід розцінити таке зниження локальної неспецифічної реактивності як складової зниження загального імунного статусу, що спостерігається в осіб з ІГ.

Необхідно враховувати, що пригнічення активності ферментів-дегідрогеназ є порушенням їх взаємного функціонування і є свідченням гіпоксії в лімфоцитах запальних ділянок періодонтиту, як відповідальних клітин за локальну резистенцію. Таким чином, дисфункція ферментів лімфоцитів у тканинах локалізації верхівкового періодонтиту є одним з ланок ланцюга патогенезу запального процесу, особливо в осіб

ІГ, і повинна враховуватись при проведенні комплексного лікування хронічних форм періодонтиту.

ВИСНОВКИ

1. Хронічні запальні процеси верхівкових ділянок періодонта супроводжуються змінами активності ферментів-дегідрогеназ, що знижує ступінь локальних захисних можливостей періодонта, чим активує бактеріальну флору.

2. Активність ферментів лімфоцитів крові періодонта при запаленні, якими є сукцинатдегідрогеназа (СДГ) та альфа-гліцерофосфат-дегідрогеназа (α -ГФДГ), знижується достовірно в 2-3 рази відносно інтактного періодонта, особливо в осіб, інфікованих туберкульозом.

3. Являючись однією із ланок ланцюга патогенезу запальних явищ в періодонті, дисфункція дегідрогеназ повинна враховуватись у комплексному лікуванні хронічних верхівкових періодонтитів, а в осіб, інфікованих туберкульозом, така корекція не тільки бажана, але й обов'язкова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов.-М.: Мед.информ. агенство, 2007. – 475 с.
2. Деньга О.В. Особенности эндодонтического лечения зубов у детей раннего возраста / О.В. Деньга, М.А. Гавриленко. – Одесса, 2006. – 64 с.
3. Кисляк Н.С. Клетки крови у детей в норме и патологии / Н.С. Кисляк, Р.В. Ленская. – М.: Медицина, 1978. – 166 с.
4. Косенко К.Н. Профилактическая гигиена полости рта / К.Н. Косенко, Т.П. Терешина. – Одесса: Изд-во КПГОТ, 2003. – 45 с.
5. Нарциссов Р.П. Проблемы прогнозирования здоровья детей / Р.П. Нарциссов, Е.И. Степанова // Обзорная информация медицины и здравоохранения. – Серия охраны здоровья матери и ребенка, ВНИИПИ. – М., 1987. – № 3. – С. 63.

6. Николишин А.К. Современная эндодонтия практического врача / А.К. Николишин. – Полтава, 2003. – 208 с.

7. Хоменко Л.А. Практическая эндодонтия / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко. – К.:Книга-плюс, 2002. – 216с.

8. Щербина И.Н. Частота кариеса зубов и его осложнений у детей и подростков с туберкулезным инфицированием / И.Н. Щербина // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. – № 7. – С.111-117.

9. Grau A.I. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke / A.I. Grau, H. Becher, C.M. Ziegler // Stroke. – 2004, – Vol. 35, N 2. – P.496-501.

10. Hung H.-C. Oral Health and Peripheral Arterial Disease / H.-C. Hung, W. Willett, A. Merchat // Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 8. – P. 1152-1157.

11. Sengun A. The effect of simulated intrapulpal pressure on bond strength to enamel and dentine / A. Sengun, B. Ozturk, I.Leonora // J. Oral. Rehabilitation.- 2003.-P. 550-555.

12. Steinman R.R. Pharmacologic control of dentinal fluid movement and dental caries in rats / R.R. Steinman // Y. Dent. Res. – 2005. – Vol. 9. – P. 812-820.

13. Tanket S.-I. Asymptomatic Dental Scove and Prevalent Coronary Heart Disease / S.-I. Tanket, M. Gvarnstrom, I.H. Meurman // Circulation.-2004.-Vol.109, N 9.-P.1095-1100.

REFERENCES

1. Gerasimov AN. Meditsinskaya statistika. Med. inform. agenstvo. 2007;475.

2. Den'ga OV, Gavrilenko MA. Osobennosti endodonticheskogo lecheniya zubov u detey rannego vozrasta. Odessa. 2006;64.

3. Kislyak NS, Lenskaya RV. Kletki krovi u detey v norme i patologii. Meditsina. 1978;166.

4. Kosenko KN, Tereshina TP. Profilakticheskaya gigiyena polosti rta. Izd-vo KPGOT. Odessa. 2003;45.

5. Nartsissov RP, Stepanova EI. Problemy prognozirovaniya zdorov'ya detey. Obzornaya informatsiya meditsiny i zdavookhraneniya. Seriya okhrany zdorov'ya materi i rebenka. VNIPI. 1987;3:63.

6. Nikolishin AK. Sovremennaya endodontiya prakticheskogo vracha. Poltava. 2003;208.

7. Khomenko LA, Bi-denko NV. Prakticheskaya endodontiya. Kniga-pljus, 2002;216.

8. Shcherbina IN. Chastota kariyesa zubov i yego oslozhneniy u detey i podrostkov s tuberkuleznym infitsirovaniyem. Vestnik problem biologii i meditsiny. Poltava. Khar'kov. 1998;7:111-7.

9. Grau AI, Becher H, Ziegler CM. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. Stroke. 2004;35(2):496-501.

10. Hung H-C, Willett W, Merchat A. Oral Health and Peripheral Arterial Disease. Circulation. 2003;107(8):1152-7.

11. Sengun A, Ozturk B, Leonora I. The effect of simulated intrapulpal pressure on bond strength to enamel and dentine. I. of Oral. Rehabilitation. 2003:550-5.

12. Steinman RR. Pharmacologic control of dentinal fluid movement and dental caries in rats. Y.Dent. Res. 2005;9:812-9-820.

13. Tanket S-I, Gvarnstrom M, Meurman IH. Asymptomatic Dental Scove and Prevalent Coronary Heart Disease. Circulation. 2004;109(9):1095-100.



УДК 613:632.952. (477)

**О.П. Вавріневич,
С.Т. Омельчук,
В.Г. Бардов**

**ОЦІНКА СУЧАСНОГО АСОРТИМЕНТУ
ТА ОБСЯГІВ ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДІВ
У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ УКРАЇНИ
ЯК СКЛАДОВА ДЕРЖАВНОГО СОЦІАЛЬНО-
ГІГІЄНИЧНОГО МОНІТОРИНГУ**

*Институт гігієни та екології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
(директор – чл.-кор. НАМН України, проф. В.Г. Бардов)
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна
Institute of hygiene and ecology of Bogomolets National Medical University
Peremogy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: elena-vavrinevich@yandex.ru*

Ключові слова: фунгіциди, асортимент, обсяги застосування, темп приросту
Key words: fungicides, range, scope of application, rate of increase

Реферат. Оценка современного ассортимента и объемов применения фунгицидов в сельском хозяйстве Украины как составляющая государственного социально-гигиенического мониторинга. Вавріневич Е.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г. Проведен анализ ассортимента химических средств защиты растений, в т.ч. фунгицидов, разрешенных к применению в Украине, и объемов их применения за период с 1999 года по 2012 год. При анализе были использованы статистические методы исследования, оценка результатов проводилась по показателям: темпы роста и прироста. Установлено, что в структуре ассортимента пестицидов, разрешенных к применению в Украине, наибольшая часть приходилась на гербициды. В среднем за период с 1999 г. по 2012 г. часть гербицидов составляла $43,8 \pm 0,95\%$. На долю фунгицидов приходилось $28,6 \pm 1,1\%$, инсектицидов – $20,3 \pm 0,78\%$, регуляторов роста растений – $7,4 \pm 0,59\%$. В структуре ассортимента фунгицидов наибольшую часть составляют смесевые фунгициды ($26,3-39,3\%$), за 13-летний период их количество возросло на 542%. До 2003 г. наблюдалось незначительное увеличение количества смесевых фунгицидов, темп прироста составлял $0-8,3\%$, начиная с 2006 г., их темп прироста каждые 2 года составлял в среднем 53%. Среди фунгицидов, содержащих в препаративной форме одно действующее вещество, наиболее распространенными являлись триазолы и коназолы ($14,9-31,4\%$), бензимидазолы, имидазолы ($9,8-14,7\%$), карбаматы, дитиокарбаматы ($3,1-13,8\%$), неорганические соединения ($6,1-11,1\%$). Темп прироста фунгицидов класса стробилуринов составил 900%, триазолов – 550%, бензимидазолов, имидазолов – 400%, неорганических соединений – 243%, анилинопиримидинов – 200%, пиримидинов, пиридинов, пиролов – 67%, производных карбаминовой и дитиокарбаминовой кислот – 50%, фталимидов, фенилсульфамидов, амидов – 43%.

Abstract. Estimation of modern range of fungicides and scope of their application in agriculture of Ukraine as component of state social and hygienic monitoring. Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G. The analysis of the range of pesticides, including fungicides, authorized for use in Ukraine and the scope of their application during 1999 - 2012 years was carried out. Statistical research methods were used in the analysis, evaluation of the results was carried out in terms of the rate of growth and increase. It was determined that in the range structure of pesticides, authorized for use in Ukraine the largest share accounted for herbicides. Part of the herbicides was $43,8 \pm 0,95\%$ on average over the period from 1999 to 2012. The share of fungicides was $28,6 \pm 1,1\%$, insecticides - $20,3 \pm 0,78\%$, plant growth regulators - $7,4 \pm 0,59\%$. Mixed fungicides are the largest part of fungicides in the structure of the range ($26,3-39,3\%$), the number of its had increased by 542% over 13-year period. Prior to 2003 there was a slight increase in the number of mixed fungicides, growth rate was $0-8,3\%$ since 2006, its rate of increase has averaged 53% every 2 years. Triazoles and conazoles ($14,9-31,4\%$), benzimidazoles, imidazoles ($9,8-14,7\%$), carbamates, dithiocarbamates ($3,1-13,8\%$), inorganic compounds ($6,1-11,1\%$) containing one active ingredient in formulation were the most common among the fungicides. The growth rate of strobilurin fungicides was 900%, triazoles – 550%, benzimidazoles, imidazoles – 400%, inorganic compounds – 243%, aniline-pyrimidines – 200%, pyrimidines, pyridines, pyrroles – 67%, dithiocarbamic and carbamic acid derivatives – 50%, phthalimides, phenylsulfamides, amides – 43%.

Фунгіциди - пестициди, які здатні специфічно пригнічувати або знищувати основні захворювання сільськогосподарських культур. Організм людини і тварини може піддаватись впливу фунгіцидів, враховуючи їх широкий спектр

застосування. А саме, в сільському господарстві вони використовуються для захисту фруктів та овочів, зернових культур або використовуються для захисту декоративних рослин, дерев та газонних трав [18].

У сільському господарстві багатьох країн питанню захисту культур від грибкових захворювань приділялась увага ще наприкінці XIX ст. [15]. До 40-х років минулого сторіччя застосовувались переважно неорганічні фунгіциди на основі таких сполук як мідний купорос, сірка, хлорид фенілртути, бордоська суміш та ін. Починаючи з 40-х по 70-ті роки XX ст. було синтезовано і впроваджено у практику фунгіциди нових класів: дитіокарбамати, фталіміди, триазини, бензімідазоли та ін., які у порівнянні з фунгіцидами неорганічної природи були більш ефективні, менш фітотоксичні та простіші у використанні [15, 16]. Починаючи з 70-х років застосовувались фунгіциди класу триазолів, з 90-х років – стробілуринів, анілінопіримідинів та ін.

Так, станом на 2005 р. у США асортимент фунгіцидів складався з триазолів, стробілуринів, бензімідазолів, феніламідів, дитіокарбаматів, карбоксамідів, анілінопіримідинів, похідних морфолінів та ін. У країнах ЄС у 2003 р. найбільш застосовуваними були фунгіциди класу дитіокарбаматів, коназолів, стробілуринів, похідних морфолінів, амідів, ароматичних фунгіцидів та ін.

Потреба в застосуванні фунгіцидів нових класів пов'язана, в першу чергу, з розвитком резистентності збудників захворювань культур, високими нормами витрати фунгіцидів, особливо неорганічної природи, та їх фітотоксичною дією [1, 4]. На сьогоднішній день актуальним є застосування фунгіцидів, які мають високу активність при низьких нормах витрат.

У зв'язку з викладеним, метою нашого дослідження була гігієнічна оцінка асортименту та обсягів застосування фунгіцидів на території України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Був проведений аналіз асортименту хімічних засобів захисту рослин, у т.ч. фунгіцидів, дозволених до застосування в Україні для захисту сільськогосподарських культур за період з 1999 року по 2012 рік [7-12].

Для отримання більш повної інформації про стан застосування пестицидів в Україні нами був проведений аналіз динаміки обсягів використання засобів захисту рослин (ХЗЗР) сільгоспвиробниками в період з 1999 р. по 2012 р. Дослідження проведено за даними головної державної інспекції захисту рослин «Головдержзахист» Міністерства аграрної політики України [1, 2, 3, 4].

Були використані статистичні методи дослідження, а саме: проведено аналіз динаміки асор-

тменту та обсягів застосування хімічних засобів захисту рослин за показниками темпу росту та приросту. Розрахунки здійснювали з використанням програми Excel (версія 9.0, 2000 р.) на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних динаміки асортименту ХЗЗР, дозволених до застосування в Україні, за період з 1999 року по 2012 рік показав, що за 13 років кількість препаратів (регуляторів росту рослин, інсектицидів, фунгіцидів та гербіцидів) збільшилась практично на 489,2 %. А саме, у 1999 році загальна кількість ХЗЗР становила 260, а вже у 2012 р. – 1531.

У структурі асортименту ХЗЗР, що дозволені до застосування в Україні, найбільша частка припадає на гербіциди (рис. 1). У середньому за період з 1999 року по 2012 рік частка гербіцидів становила $43,8 \pm 0,95$ %. На другому місці в структурі ХЗЗР за кількістю препаратів знаходяться фунгіциди, їх частка в середньому становила $28,6 \pm 1,1$ %. Інсектициди в структурі асортименту ХЗЗР становили $20,3 \pm 0,78$ %, а регулятори росту рослин – $7,4 \pm 0,59$ %.

Аналіз асортименту ХЗЗР за досліджуваний період показав, що кількість регуляторів росту рослин збільшилась з 13 у 1999 році до 116 у 2012 році, інсектицидів та акарицидів - з 48 до 335, фунгіцидів – з 89 до 392 та гербіцидів – з 110 до 688.

У 2012 році асортимент гербіцидів збільшився на 525 %, інсектицидів - на 597 %, фунгіцидів – на 340 % і регуляторів росту рослин – на 792 % по відношенню до 1999 року (рис. 2).

Збільшення асортименту ХЗЗР зумовлено тим, що при тривалому систематичному застосуванні будь-якого препарату починає зменшуватись його ефективність за рахунок розвитку резистентності основних шкідників, збудників хвороб та бур'янів. Розвиток резистентності до дії пестицидів викликає необхідність збільшення доз препаратів, внаслідок чого виникає небезпека погіршення екологічної ситуації та підвищення ризику небезпечного впливу хімічних речовин на працюючих і населення [6, 14].

Також було проведено аналіз обсягів застосування ХЗЗР для захисту сільськогосподарських культур на території України (рис. 3). Встановлено, що в цілому по Україні спостерігається тенденція до збільшення обсягів застосування пестицидів. Так, якщо у 1999 році загальні обсяги застосування ХЗЗР становили 11 417 тон, то у 2012 році ця кількість становила вже 30 314 тон.

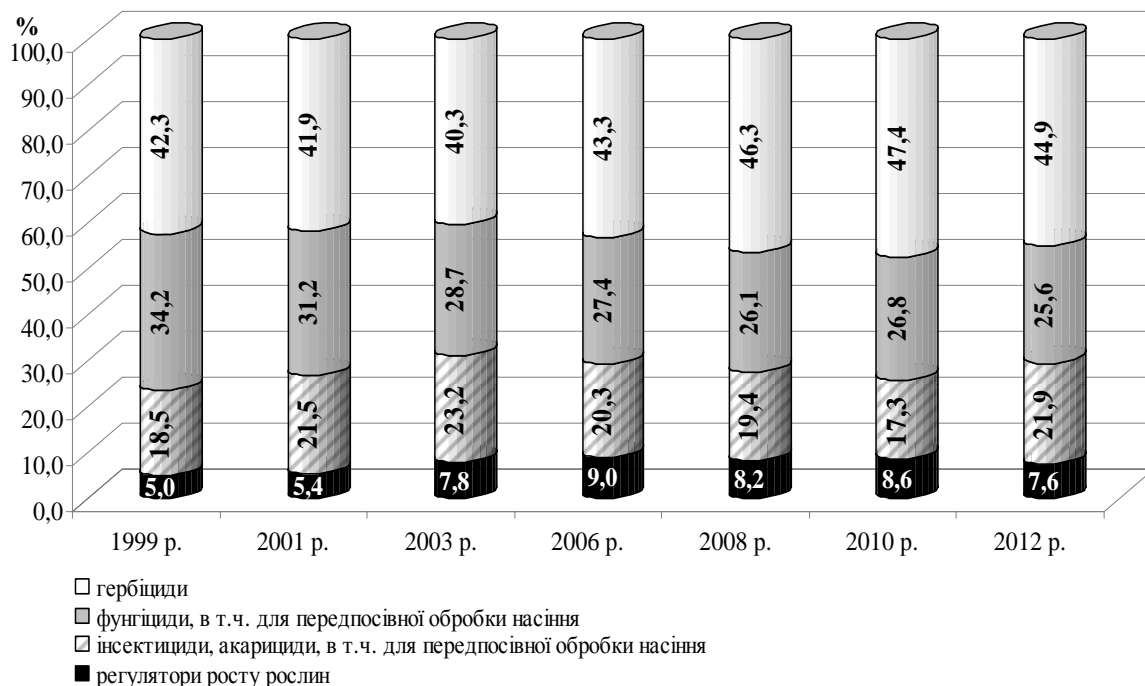


Рис. 1. Структура асортименту хімічних засобів захисту рослин, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

Детальний аналіз обсягів застосування ХЗЗР показав, що за 13-річний період обсяги застосування інсектоакарицидів збільшилися з 1 006 тон до 3 443,1 тон, фунгіцидів – з 3 115 тон до 5 082,6 тон, гербіцидів – з 5 589,3 тон до 20 738 тон.

Що стосується препаратів для передпосівної обробки насіння, то обсяги їх застосування за досліджуваний період зменшилися з 1 707,1 тон до 1 050,6 тон.

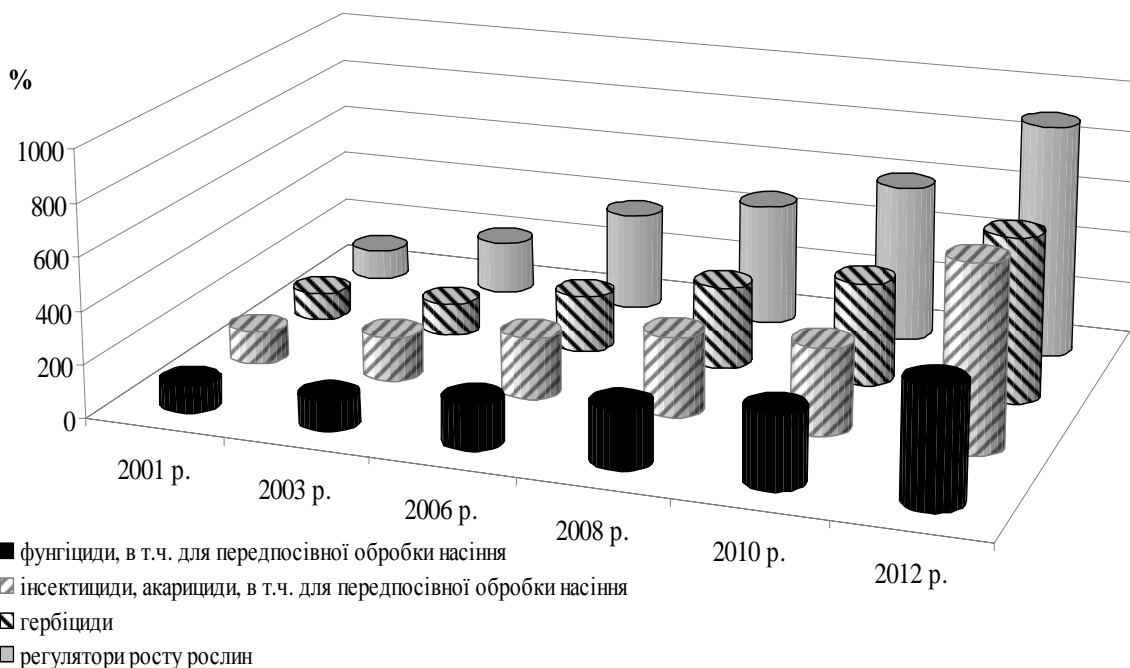


Рис. 2. Темпи росту асортименту хімічних засобів захисту рослин, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

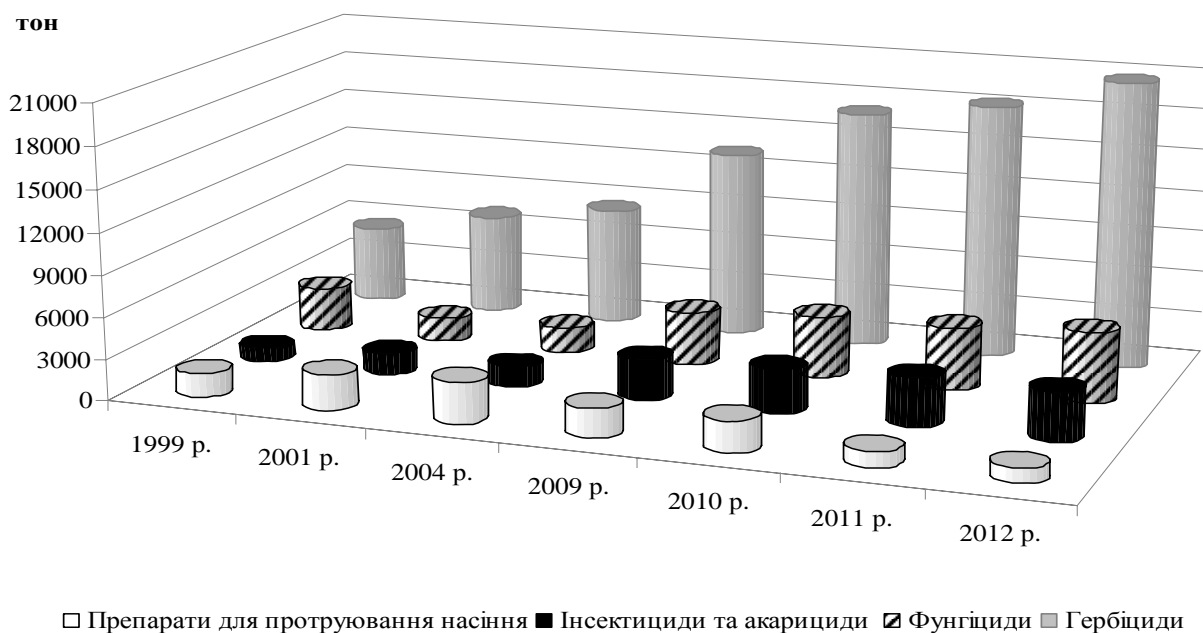


Рис. 3. Динаміка обсягів застосування хімічних засобів захисту рослин, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

Встановлено, що обсяги застосування препаратів для передпосівної обробки насіння зменшилися на 38,5 % та збільшилися обсяги застосування фунгіцидів на 63,2 %, інсектоакарицидів – на 242,3 %, гербіцидів – на 271,0 % (рис. 4).

Лідерами з асортименту та обсягів застосування є гербіциди. Проте переважна більшість

гербіцидів (близько 80 %) використовується однократно на ранніх стадіях вирощування культур (у фазі 1-5 справжніх листків культури, у фазі кушення до виходу в трубку), для обприскування ґрунту до висівання, під час висівання, але до появи сходів культури, обприскування вегетуючих бур'янів восени після збирання попередника.

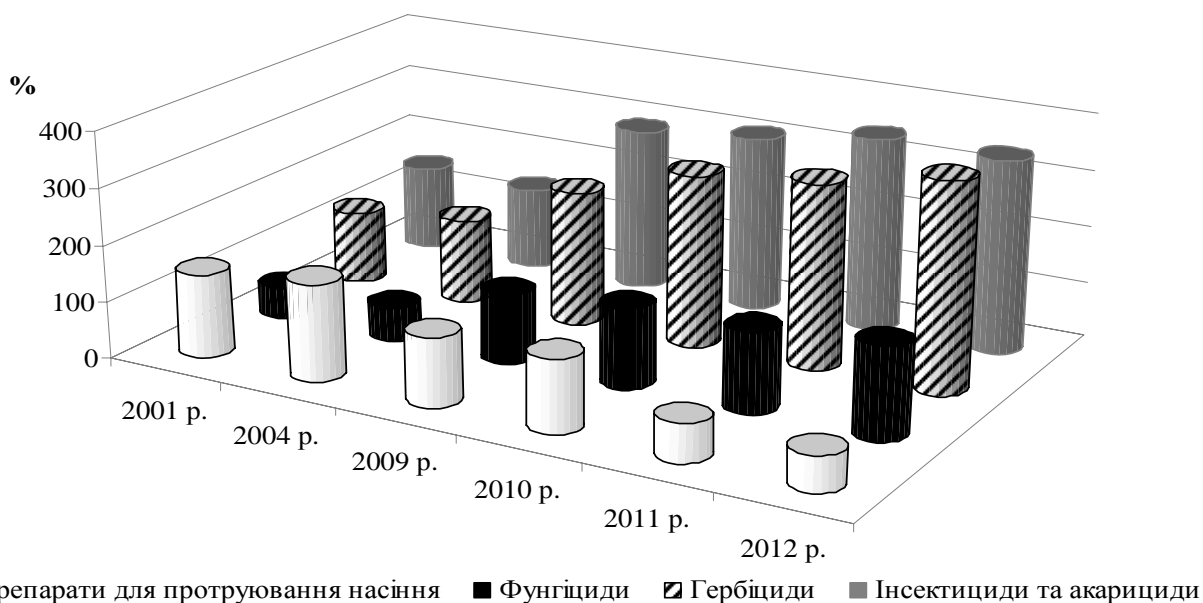


Рис. 4. Темп росту обсягів застосування хімічних засобів захисту рослин, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

З гігієнічної точки зору виникає необхідність проведення оцінки стану застосування фунгіцидів, які після гербіцидів посідають друге місце з асортименту та обсягів застосування на території України для захисту сільськогосподарських культур. Крім того, зазначений клас ХЗЗР переважно використовується дво-, трикратно протягом усього періоду вегетації культур. Саме такі умови застосування можуть призвести до накопичення хімічних сполук у сільськогосподарській сировині.

Проведено детальний аналіз асортименту фунгіцидів, які були дозволені до застосування в Україні у період з 1999 року по 2012 рік (рис. 5).

Встановлено, що у всі роки в структурі асортименту фунгіцидів найбільшу частку ста-

новлять сумішеві фунгіциди (26,3-39,3 %). Станом на 2012 р. до складу 51 % сумішевих фунгіцидів входять діючі речовини класу триазолів, 23 % - карбаматів, етилен-біс-дитіокарбаматів, 14 % - стробілуринів. Спостерігається тенденція до поєднання в препаративній формі сумішевих фунгіцидів сполук відомих класів, які на території України застосовуються протягом десятиріч, з діючими речовинами нових класів – анілідів, анілінопіримідинів та ін.

Серед фунгіцидів, які в складі препаративної форми містять одну діючу речовину, найбільш поширеними є триазоли та коназоли (14,9-31,4%), бензімідазоли, імідазоли (9,8-14,7%), карбамати, етилен-біс-дитіокарбамати (3,1-13,8%), сполуки сірки, алюмінію, міді (6,1-11,1%).

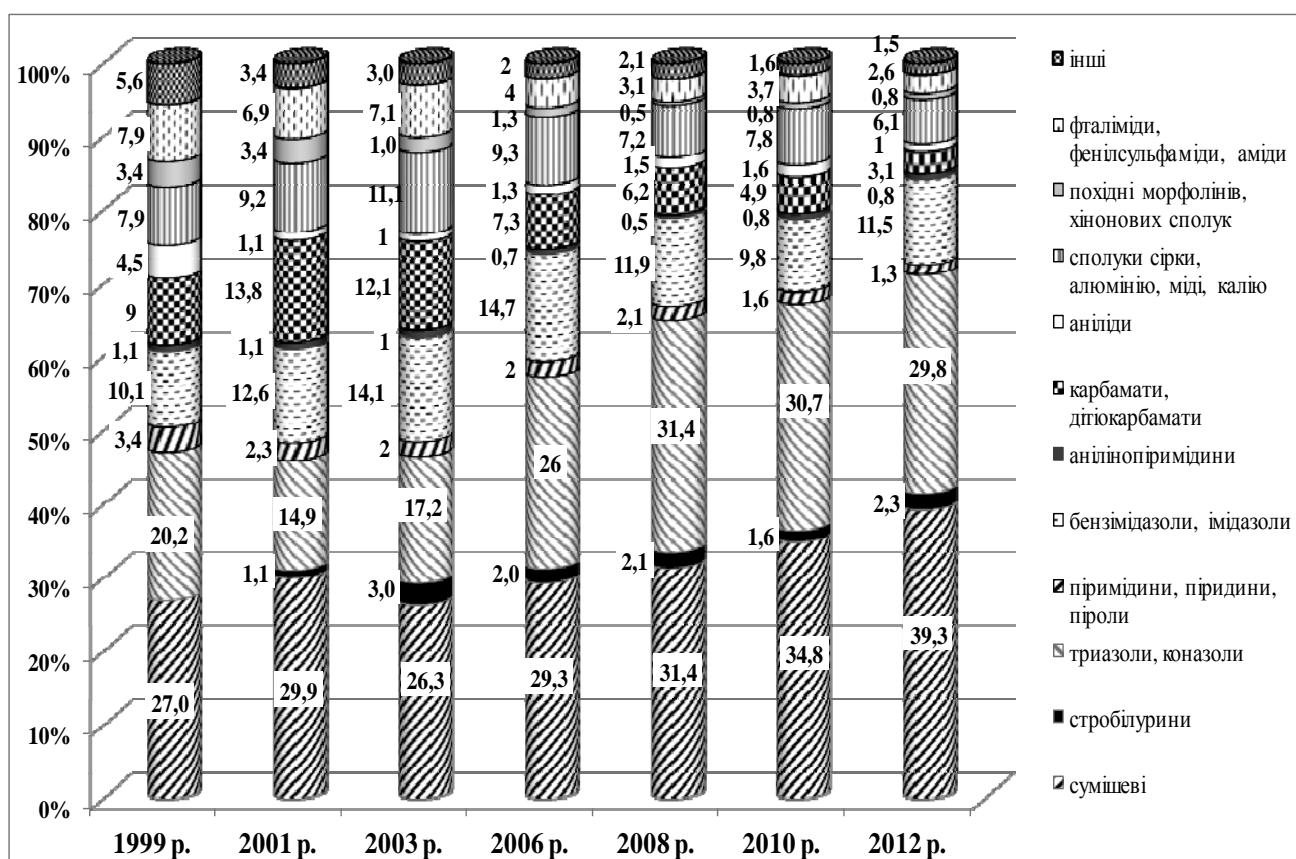


Рис. 5. Структура асортименту фунгіцидів, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

У порівнянні з 1999 р. кількість сумішевих фунгіцидів у 2012 р. зросла на 542 %. У період з 1999 р. по 2003 р. спостерігалось незначне зростання кількості сумішевих фунгіцидів, темп приросту становив від 0 до 8,3 %. Починаючи з 2006 р., темп приросту кількості сумішевих фунгіцидів кожні 2 роки становив у середньому 53 % (рис. 6). Найбільш інтенсивне зростання кіль-

кості сумішевих фунгіцидів зумовлене тим, що поєднання декількох діючих речовин різних класів фунгіцидів дозволяє розширити спектр їх дії, підвищити захисну дію і запобігти виникненню резистентних штамів; використати можливість синергізму (взаємопідвищення пестицидного ефекту) [5].

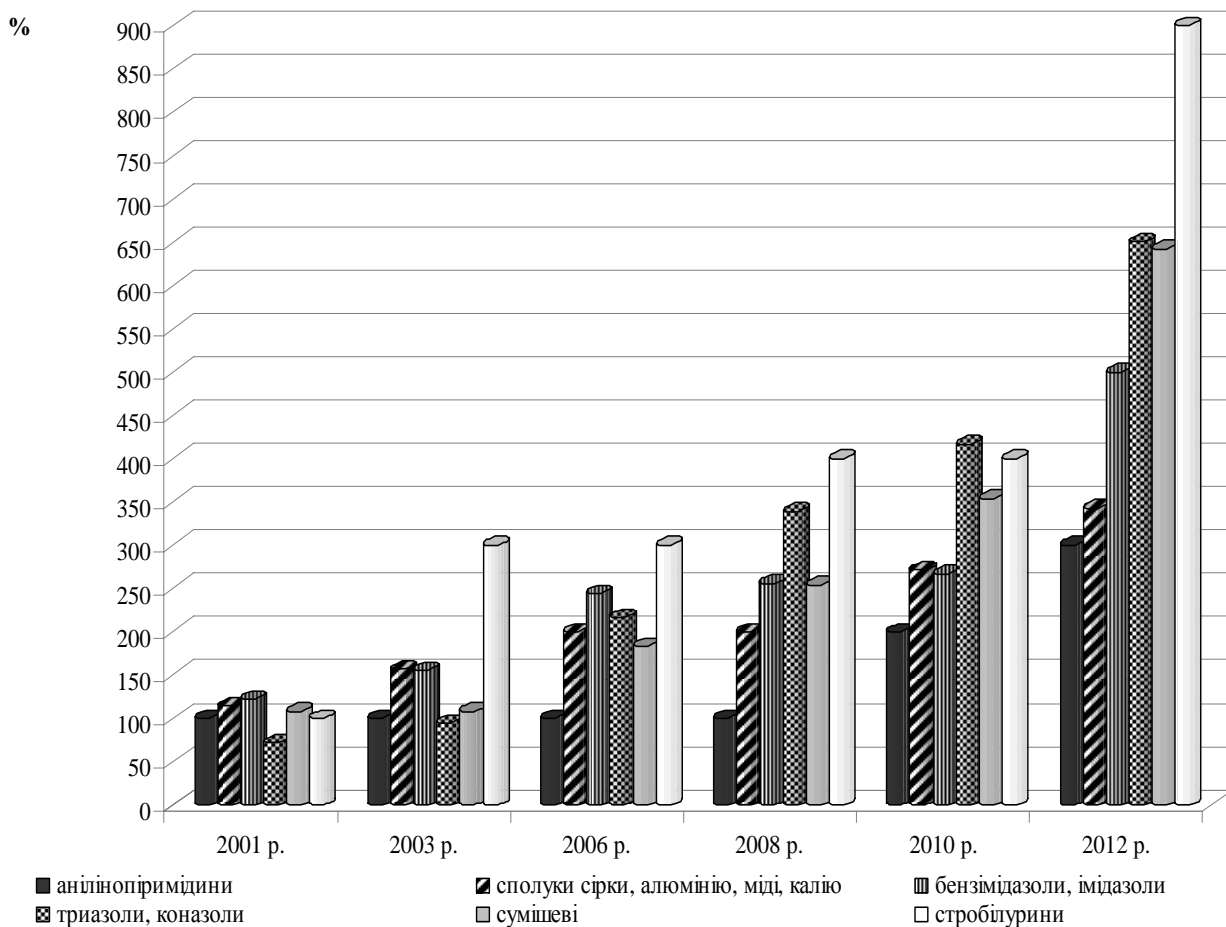
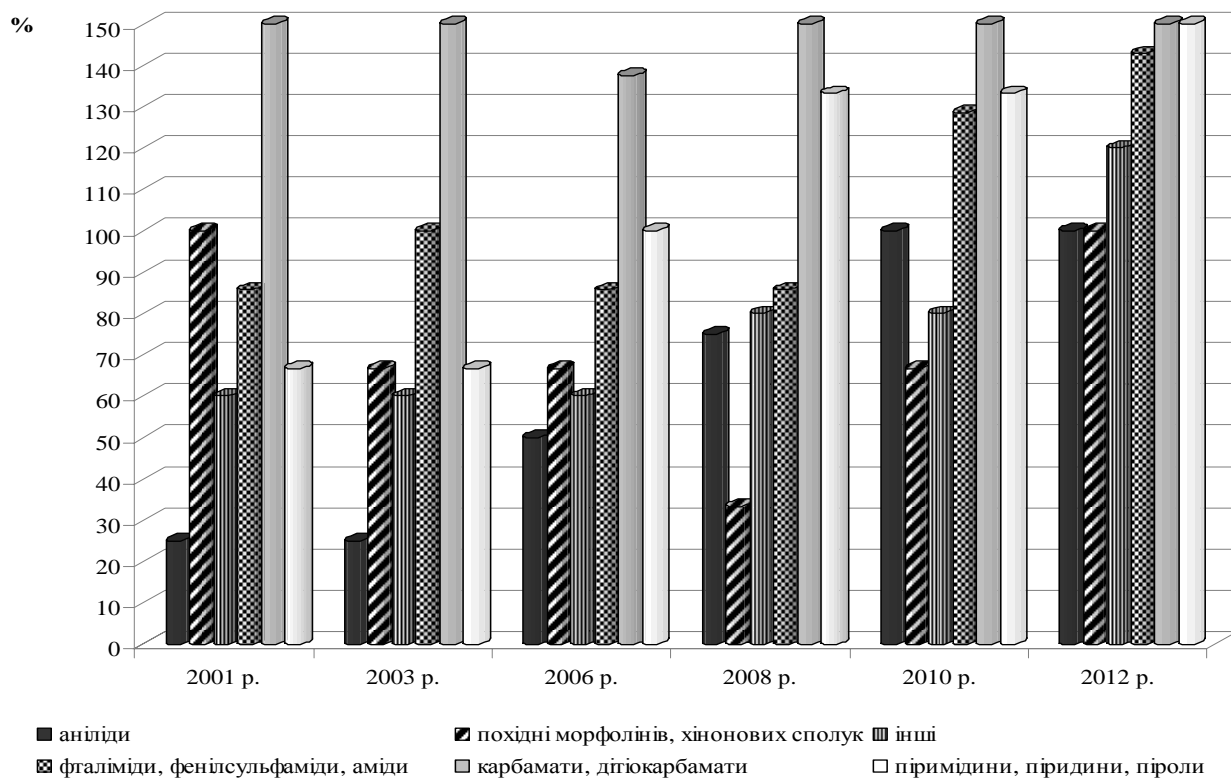


Рис. 6. Темпи росту асортименту фунгіцидів, дозволених до використання в Україні у період з 1999 р. по 2012 р.

Розширення асортименту фунгіцидів, які містять одну діючу речовину, здійснювалось, у першу чергу, за рахунок сполук класу стробілуринів, триазолів, бензімідазолів, сполук неорганічної природи та анілінопіримідинів. А саме, кількість фунгіцидів на основі стробілуринів збільшилась на 900 %. Це зумовлено в першу чергу тим, що стробілурини мають широкий спектр дії, високоефективні та придатні для захисту широкого спектру сільськогосподарських культур та мають системну дію.

Кількість фунгіцидів класу триазолів з 1999 р. по 2012 р. зросла на 550 %, бензімідазолів - на 400 %. Триазоли належать до фунгіцидів системної дії, бензімідазоли – контактної дії. Незважаючи на те, що фунгіциди класу триазолів та бензімідазолів застосовуються протягом багатьох років, їх кількість на ринку пестицидів України продовжує інтенсивно зростати. Хоча недоліком фунгіцидів класу бензімідазолів є швидкий розвиток резистентності у фітопатогенів до їх дії.

Асортимент фунгіцидів на основі сполук сірки, алюмінію, міді, калію збільшився на 243 %. Зазначений клас фунгіцидів є препаратами контактної дії. Перевагою неорганічних фунгіцидних препаратів є їх здатність утримуватись на рослинах, що й забезпечує тривалий захист культур.

Проте зазначені фунгіциди відрізняються високими нормами витрат та складністю використання.

Чисельність фунгіцидів класу анілінопіримідини за досліджуваний період збільшилась на 200%, незважаючи на те, що це відносно новий клас фунгіцидів, які мають контактну-системну дію.

Асортимент фунгіцидів на основі сполук класу карбаматів та етилен-біс-дитіокарбаматів за 13 років збільшився на 50%. Похідні карбамінової та дитіокарбамінової кислот здебільшого мають контактну фунгіцидну дію, широкий спектр дії та високоефективні проти багатьох збудників грибкових хвороб. Похідні фталімідів, амідів та фенілсульфамідів, серед загального асортименту фунгіцидів, за досліджуваний період збільшились приблизно на 43%, вони належать до фунгіцидів контактної дії; кількість піримідинів, піридинів – на 67% - контактні-системні фунгіциди [5].

Аналіз застосування фунгіцидів на найголовніших сільськогосподарських культурах у 2012 р. показав, що на сьогоднішній день близько 57% від усього асортименту фунгіцидів використовується для захисту зернових культур, близько 28% - виноградників, 19% - цукрових буряків, 15% - яблунь, ріпаку, 13% - картоплі, томатів (рис. 7).

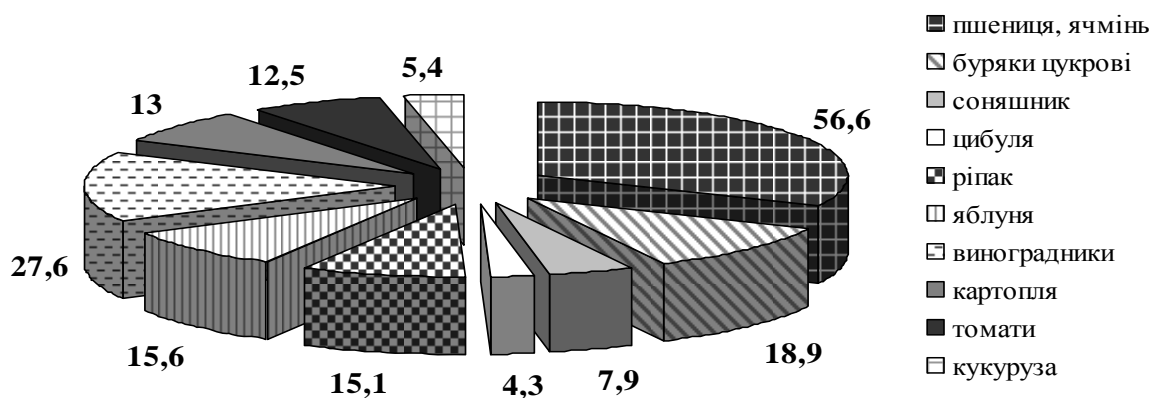


Рис. 7. Аналіз застосування фунгіцидів (у %) на найголовніших сільськогосподарських культурах у 2012 р.

Більша частка фунгіцидів, які використовуються для захисту зернових культур та цукрового буряку, застосовуються в якості протруйників, крім цього зазначені культури перед споживанням проходять декілька етапів техно-

логічної переробки, перш ніж споживаються людиною. Такий спосіб застосування фунгіцидів більш прийнятний з точки зору безпечності харчових продуктів.

З позиції гігієни харчування та безпечності харчових продуктів для населення виникає потреба посилення контролю за вмістом залишкових кількостей пестицидів в овочах та фруктах. Саме для обробки зазначених культур фунгіциди використовують дво- та трикратно та споживаються населенням без попередньої обробки в сирому вигляді.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в період з 1999 р. по 2012 р. частка фунгіцидів у структурі асортименту хімічних засобів захисту рослин становила $28,6 \pm 1,1$ %, темп приросту асортименту фунгіцидів – 340 %, а обсяги застосування збільшились на 63,2 %.

2. Визначено, що в структурі асортименту фунгіцидів найбільшу частку становлять сумішеві фунгіциди (26,3-39,3%), за 13-річний період їх кількість зросла на 542 %. У період з 1999 р. по 2003 р. спостерігалось незначне зростання кількості сумішевих фунгіцидів, темп приросту становив 0-8,3%, починаючи з 2006 р., темп приросту кількості сумішевих фунгіцидів кожні 2 роки становив у середньому 53%.

3. Встановлено, що серед фунгіцидів, які в складі препаративної форми містять одну діючу

речовину, найбільш поширеними є триазоли та коназоли (14,9-31,4%), бензімідазоли, імідазоли (9,8-14,7%), карбамати, етилен-біс-дитіокарбамати (3,1-13,8%), сполуки сірки, алюмінію, міді (6,1-11,1%). Темп приросту за період з 1999 р. по 2012 р. фунгіцидів класу стробілуринів – 900%, триазолів – 550%, бензімідазолів, імідазолів – 400%, похідних неорганічних сполук – 243%, анілінопіримідинів – 200 %, піримідинів, піридинів, піролів – 67%, похідних карбамінової та дитіокарбамінової кислот – 50 %, фталімідів, фенілсульфамідів, амідів – 43 %.

4. При проведенні соціально-гігієнічного моніторингу пріоритетними є препарати груп стробілуринів, триазолів, бензімідазолів, імідазолів, похідних неорганічних сполук, анілінопіримідинів, піримідинів, піридинів, піролів, похідних карбамінової та дитіокарбамінової кислот.

5. Перспективою подальших досліджень є проведення порівняльної токсиколого-гігієнічної та еколого-гігієнічної оцінки фунгіцидів різних класів з метою визначення найбільш безпечних класів фунгіцидів для професійних контингентів та всього населення з позиції гігієни праці та гігієни харчування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Використання засобів захисту рослин сільськогосподарськими виробниками України в 1999-2004 рр: Лист Міністерства аграрної політики України від 24.02.2005 № 156-05-02/56.
2. Використання та залишки пестицидів сільськогосподарськими підприємствами у 2010 році (за асортиментом 2009-2012 рр.): Додаток № 1 до листа Міністерства аграрної політики та продовольства від 15.02.2011 № 37-156-10/2217.
3. Використання та залишки пестицидів сільськогосподарськими підприємствами у 2011 році: Додаток до листа Міністерства аграрної політики та продовольства від 22.03.2012 № 37-156-10/4513.
4. Використання та залишки пестицидів в сільськогосподарських підприємствах I півріччя 2012 року: Додаток до листа Міністерства аграрної політики та продовольства від 22.03.2012 № 37-156-10/4513.
5. Довідник із пестицидів / М.П. Секун, В.М. Жеребко [та ін.]. – К.: Коло-біг, 2007. – 360 с.
6. Лунев М. И. Пестициды и охрана агрофитоценозов / М.И. Лунев. – М.: Колос, 1992. – 269 с.
7. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 1999. – 221 с.
8. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2001. – 270 с.
9. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2003. – 349 с.
10. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – Дніпропетровськ. Арт-Прес, 2006. – 311 с.
11. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2008. – 447 с.
12. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2010. – 543 с.
13. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2012. – 831 с.
14. Brent K.J. Fungicide resistance in crop pathogens: How can it be managed? FRAC Monograph No. 1 (Second, revised edition). School of Medical Sciences Department of Biochemistry University of Bristol, University Walk / K.J. Brent, D.W. Hollomon. – Bristol: BS8 1TD, UK, 2007. – 56 p.
15. Morton V., Staub T. A Short History of Fungicides / Online, APSnet Features, 2008. doi: 10.1094/ APSnetFeature-2008-0308. [Режим доступу]: <http://www.apsnet.org/publications/apsnetfeatures/Pages/Fungicides.aspx> (дата звертання 26.06.2013).
16. Russell P.E. A century of fungicide evolution / P.E. Russell // J. Agricultural Science. - 2005. – Vol. 143. – P. 11-25.
17. The use of plant protection products in the European Union. Data 1992-2003 / Statistical books. European Communities, 2007. – p. 215.
18. Toxicity of fungicides // Veterinary Toxicology / R.C. Gupta (Ed.), 1st ed. – New York, 2007. – P. 587-601.

REFERENCES

1. Application of plant protection products by Ukrainian agriculture producers in 1999-2004 yrs. Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine. 2005.
2. Application and residues of pesticides by agriculture enterprises in 2010 (by 2009-2012 yrs assortment). Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine. 2011.
3. Application and residues of pesticides by agriculture enterprises in 2011. Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine. 2012.
4. Application and residues of pesticides by agriculture enterprises in first half year of 2012. Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine. 2012.
5. Sekun MP, Zhrebko VM. directory on pesticides. Kiev: Kolobig, 2007.
6. Lunjov MI. Pesticides and agrophytocenosis protection. Moscow: Kolos; 1992.
7. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 1999.
8. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 2001.
9. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 2003.
10. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Dnipropetrovsk: Art-Pres. 2006.
11. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 2008.
12. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 2010.
13. List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine. Kiev: Yunivest marketing. 2012.
14. Brent KJ, Hollomon DW. Fungicide resistance in crop pathogens: How can it be managed? FRAC Monograph N 1 (Second, rev. ed.). UK. 2007.
15. Morton V, Staub T. A Short History of Fungicides. Available at: <http://www.apsnet.org/publications/apsnetfeatures/Pages/Fungicides.aspx>.
16. Russell PE. A century of fungicide evolution. *Journal of Agricultural Science*. 2005;143:11-25.
17. The use of plant protection products in the European Union. Data 1992-2003. Statistical books. EC. 2007.
18. Gupta RC. 1st ed. Toxicity of fungicides. In: *Veterinary Toxicology*. New York. 2007.



УДК 355.1-057.34(477):616-084

**І.А. Лурін,
Г.І. Тітов,
В.В. Завалецький,
В.О. Волошин,
І.Л. Недужа,
С.Ю. Данілевський**

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ ПОГЛИБЛЕНИХ МЕДИЧНИХ ОГЛЯДІВ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ СЛУЖБИ БЕЗПЕКИ УКРАЇНИ

*Військово-медичне управління Служби безпеки України
(нач. – д. мед. н., проф. І.А. Лурін)
вул. Липська, 11, Київ, 01021, Україна
Military Medical Department of the Security Service of Ukraine
Lipskaya str., 11, Kyiv, 01021, Ukraine
e-mail: vmti@ssu.gov.ua*

Ключові слова: *відділ медичного обслуговування СБУ, диспансеризація*

Key words: *Medical care department of Security service of Ukraine, prophylactic medical examination*

Реферат. *Современные подходы к проведению углубленных медицинских осмотров военнослужащих службы безопасности Украины. Лурин И.А., Титов Г.И., Завалецкий В.В., Волошин В.А., Недужа И.Л., Данилевский С.Ю. Исследованием установлено, что нормативная база по вопросам диспансеризации в системе СБ Украины не в полной мере регламентировала ее проведение, что потребовало разработки и обоснования новой организационной модели для повышения ее эффективности. В ходе исследования были обоснованы и подготовлены предложения по внедрению современной модели проведения углубленных медицинских осмотров личного состава СБ Украины, основными элементами которой стали: впервые разработанная и внедренная модель формирования мотивированной личной ответственности военнослужащих СБ Украины за состояние собственного здоровья, его сохранения и склонности к лечению выявленных патологических состояний; разработка и внедрение паспорта здоровья военнослужащего, паспорта здоровья руководящего состава, паспорта здоровья органа, подразделения, заведения СБ Украины; определение различных объемов ежегодного медицинского обследования военнослужащих в зависимости от возраста (с расширением объемов скрининговых исследований в зависимости от возрастной группы); введение персональной ответственности за своевременное прохождение углубленных медицинских осмотров подчиненным личным составом на начальников (руководителей) органов (подразделений и учреждений) СБ Украины; четкого определения обязанностей руководства учреждений здравоохранения (врачебного и медицинского состава) СБ Украины при проведении углубленных медицинских осмотров; разработка и внедрение унифицированной системы анализа результатов работы лечебно – профилактических учреждений СБ Украины по проведению диспансеризации с определением ее эффективности, внедрение оптимизированной системы контроля за состоянием прохождения диспансеризации; составления отчетности по подчиненности при проведении углубленных медицинских осмотров личного состав органов, подразделений, заведений СБ Украины. Это позволило не только обосновать организационную модель повышения эффективности диспансеризации личного состава СБУ и внедрить ее в работу всех учреждений здравоохранения СБУ, но и позволило существенно оптимизировать проведение диспансеризации и повысить ее показатели эффективности.*

Abstract. *Modern approaches to carrying out profound medical examination of servicemen of Security Service of Ukraine. Lurin I.A., Titov H.I., Zavaletskyi V.V., Voloshin V.O., Neduzha I.L., Danilevsky S.Yu. The study found that the regulatory framework for prophylactic medical examination in the Security Service of Ukraine (SSU) is not fully regulated, this required the development and validation of a new organizational model to improve its efficiency. In the course of study proposals for the introduction of a modern model of profound medical examinations of the personnel of the SSU were prepared, their main elements are: first developed and implemented model of a motivated individual responsibility of SSU serviceman for their own health, its conservation, inclination to treatment of identified pathological conditions; development and implementation of military health passport, health passport of managers, health passport of agency, division, institution of the SSU; the definition of the various bulks of the annual medical examination of personnel, depending on age (with expansion of screening tests, depending on the age group); introduction of personal responsibility of heads (managers) of bodies (departments and agencies) of the SSU for the timely undergoing of profound medical examinations by subordinate personnel a clear definition of heads' responsibilities of health care organs (doctors and medical staff) of the SSU in the profound medical examinations; the development and implementation of a unified system of analysis of the results of medical care facilities of SSU for carrying out of medical examination and definition of its efficiency, the introduction of optimized system for monitoring*

of undergoing medical examination, reporting on undergoing of profound medical examinations by personnel of agencies, departments, institutions of the SSU. This allowed not only to justify organizational model on improvement of clinical examination of the SSU personnel but to introduce it into the work of all health facilities of the SSU, to significantly optimize conducting clinical examination and improve its performance indicators.

Медичне забезпечення військовослужбовців (в т.ч. інших осіб з числа 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 [3, 6].

З урахуванням того, що стан здоров'я військовослужбовців є вагомим чинником боєздатності військових формувань, який має суттєве економічне та соціальне значення, у системі медичного забезпечення особового складу СБ України здійснюються системні лікувально-профілактичні заходи, основою котрих є обов'язкові поглиблені медичні огляди (диспансеризація) і розробці яких у СБ України приділяється певна увага [1, 2, 8].

На відміну від диспансеризації військовослужбовців, диспансеризація населення України не є обов'язковою, оскільки громадяни України повинні бути особисто зацікавленими у збереженні власного здоров'я та усвідомлювати необхідність її проходження, що регламентується наказом МОЗ України від 28.08.2010 р. № 28 «Про диспансеризацію населення» [4].

У сучасних умовах особливої актуальності набувають питання щодо підвищення ефективності проведення поглиблених медичних оглядів особового складу СБ України на основі сучасних тенденцій розвитку медичних технологій у межах єдиного медичного простору України.

Враховуючи вищезазначене, актуальною є системна робота з розробки та своєчасного впровадження сучасних оптимальних організаційних моделей проведення поглиблених медичних оглядів особового складу СБ України, що забезпечить не тільки якісне виконання поставлених перед спеціальною службою завдань, але й збереже кількісний і професійно якісний склад військовослужбовців СБ України.

Мета роботи: обґрунтувати організаційну модель підвищення ефективності диспансеризації особового складу СБ України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили з використанням соціально-гігієнічних методів: бібліосемантичного, логічного, системного аналізу, безпосереднього спостереження [7].

Матеріалами дослідження були визначені нормативно-правові акти та аналіз результатів

проведення диспансеризації особового складу СБ України за період 2009-2012 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливо констатувати, що диспансеризація в системі СБ України – це комплекс діагностичних, лікувально-профілактичних та організаційних заходів, що здійснюються лікувально-профілактичними закладами СБ України у взаємодії з керівництвом органів, підрозділів, закладів СБ України з метою активного виявлення військовослужбовців із захворюваннями на ранніх стадіях, з підвищеним ризиком виникнення захворювань, встановлення за ними при необхідності динамічного нагляду з розробкою та проведенням комплексу заходів, спрямованих на збереження і укріплення здоров'я військовослужбовців.

Проведений аналіз наявної нормативно-правової бази з питань диспансеризації в системі СБ України дозволив констатувати, що її проведення було регламентовано низкою наказів СБ України, а саме:

- від 12.11.2007 р. № 803 «Про затвердження Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України»;
- від 28.09.2009 р. № 636 «Про затвердження Змін до Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України»;
- від 23.11.2009 р. № 548 «Про заходи щодо організації проведення щорічних профілактичних поглиблених медичних оглядів в СБУ»;
- від 29.07.2011 р. № 307 «Про затвердження Змін до Інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України», які не повною мірою регламентували проведення поглиблених щорічних оглядів особового складу, і це потребувало розробки та обґрунтування нової організаційної моделі для підвищення ефективності диспансеризації особового складу СБ України в умовах сьогодення.

Так, нами були обґрунтовані та підготовлені пропозиції щодо впровадження сучасної моделі проведення поглиблених медичних оглядів особового складу СБ України, основними елементами якої стали:

- вперше розроблена та впроваджена модель формування мотивованої особистої відповідальності військовослужбовців СБ України за стан власного здоров'я, його збереження та схильності до лікування виявлених патологічних станів;

- розробка та впровадження паспорта здоров'я військовослужбовця, паспорта здоров'я керівного складу, паспорта здоров'я органу, підрозділу, закладу СБ України;
- різні обсяги щорічного медичного обстеження військовослужбовців залежно від віку (з розширенням об'ємів скринінгових досліджень залежно від вікової групи);
- введення персональної відповідальності за своєчасне проходження поглиблених медичних оглядів підпорядкованим особовим складом на начальників (керівників) органів (підрозділів і закладів) СБ України;
- чіткого визначення обов'язків керівництва закладів охорони здоров'я (лікарського та медичного складу) СБ України при проведенні поглиблених медичних оглядів;
- розробка та впровадження уніфікованої системи аналізу результатів роботи лікувально-профілактичних закладів СБ України щодо проведення диспансеризації з визначенням її ефективності;
- впровадження оптимізованої системи контролю за станом проходження диспансеризації;
- упорядкування звітності за підлеглистю при проведенні поглиблених медичних оглядів особового складу органів, підрозділів, закладів СБ України.

Це дозволило не тільки обґрунтувати організаційну модель підвищення ефективності диспансеризації особового складу СБ України, впровадити її в роботу закладів охорони здоров'я СБ України (наказ СБ України від 18.05.2012 р. № 196 «Про затвердження інструкції про порядок проведення диспансеризації в Службі безпеки України» [9]), а й дозволило суттєво оптимізувати проведення диспансеризації і підвищити показники її ефективності (переважна більшість військовослужбовців СБ України була визнана здоровими або практично здоровими, що характеризує їх стан здоров'я як стабільно високий і дозволяє виконувати обов'язки військової служби в повному обсязі).

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження дозволяють констатувати, що проведенню диспансеризації особового складу в системі медичного забезпечення СБ України приділяється відповідна увага.
2. У роботі визначено, що розробка і впровадження сучасних підходів до проведення диспансеризації дозволяє не тільки підвищити її ефективність, а й підвищує зацікавленість військовослужбовців у збереженні власного здоров'я задля ефективного виконання обов'язків військової служби в повному обсязі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Лурін І.А. Диспансеризація як основа системного моніторингу стану здоров'я військовослужбовців Служби безпеки України / І.А. Лурін, В.О. Волошин, Г.І. Тітов // Військова медицина України – 2011. – № 3-4. – С. 47-51.
3. Організація і розвиток системи медичного забезпечення органів державної безпеки України / І.А. Лурін, В.О. Волошин, Г.І. Тітов [та ін.]. – Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 254 с.
4. 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.
5. Про затвердження інструкції про порядок проведення диспансеризації у Службі безпеки України [Електронний ресурс]: наказ СБ України від 18.05.2012 р. № 196. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.
6. Про Службу безпеки України [Електронний ресурс]: Закон України 1992 р. – Електрон. дан. (1 файл). – 2009. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.
7. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під. Аг. Ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
8. Тітов Г.І. Диспансеризація як основа системних лікувально-профілактичних заходів у структурі медичного забезпечення Служби безпеки України / Г.І. Тітов // Медичні перспективи – 2011. – № 4. – С. 119-123.

REFERENCES

1. Biliy VYa, Shokhin OO, Vovkodav MM, Varus VI. The concept of occupational health personnel in the program of construction and development of the Armed Forces of Ukraine. Science and defense. 2000;3:22-26.
2. Lurin IA, Voloshin VO, Titov GI. Clinical examination as a basis for systematic monitoring of the health of the Security Service of Ukraine. Military Medicine of Ukraine. 2011;3-4:47-51.

3. Lurin IA, Voloshin VO, Titov GI. Organization and development of the health care system of the state security of Ukraine - Dnepropetrovsk, "Porogy". 2011;254.

4. On clinical examination [electronic resource]: the Ministry of Health of Ukraine of 28.08.2010, № 728. - Email. dan. (1) file. 2010. Mode of access: www.kmu.gov.ua. - The name of the screen.

5. On Approval of Procedure for the clinical examination of the Security Service of Ukraine [electronic resource]: the order of the Security Service of Ukraine 18.05.2012, № 196. - Email. dan. (1) file. 2008. Mode of access: www.sbu.gov.ua. - The name of the screen.

6. On the Security Service of Ukraine [electronic resource]: Law of Ukraine 1992 - Electronic data (1) file. 2009. Mode of access: www.sbu.gov.ua. - The name of the screen.

7. Voronenko YuV, Moskalenko VF. Social Medicine and Health Organization. Ternopil': Ukrmedbook. 2000:680.

8. Titov GI. Clinical examination as a basis of systemic treatment and prevention of medical support in the structure of the Security Service of Ukraine. Medical Perspectives. 2011;4:119-23.



УДК 61:377.44(477.63)

**В.І. Снісарь,
В.І. Десятерик**

ДО 40-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ ФАКУЛЬТЕТУ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky st., 9, Dnipropetrovsk, 49044
e-mail: fpo@dsma.dp.ua.

Ключові слова: заснування факультету післядипломної освіти, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Key words: the creation of the Post graduate studies Faculty, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

Реферат. К 40-летию основания факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Снисарь В.И., Десятерик В.И. В 2013 году факультету последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» исполняется 40 лет. Указом Совета Министров СССР и Минздрава СССР № 124 от 24 марта 1973 (приказ ректора № 38 от 30.03.1973 года) при Днепропетровском ордена Трудового Красного знамени медицинском институте был основан факультет усовершенствования врачей, который впервые на территории Советского Союза находился в г. Кривой Рог на расстоянии 150 км от основной базы. Были открыты и успешно начали работать четыре кафедры по основным направлениям: терапии, хирургии, педиатрии и акушерства и гинекологии. В дальнейшем были организованы кафедры клинической лабораторной диагностики (1974г.), травматологии и ортопедии (1975г.), три стоматологические кафедры (1976 г.). Начиная с 1979 года проводится организация и открытие кафедр ФУВ на базе лечебных учреждений г. Днепропетровска. Так кафедра гастроэнтерологии была создана в 1979 году, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии основана в 1989 г., кафедра психиатрии в 1986 году. По инициативе ректора ДМИ профессора И.И.Крижановской в 1979 году была открыта кафедра медико-социальной экспертизы ФПО. С 1997 г. одна из кафедр терапии перешла на факультет последипломной подготовки и с учетом изменения специфики педагогической деятельности стала носить название «Кафедра терапии интернов и семейной медицины», а в 2005 году была переименована в «Семейную медицину». В 1983 году курсы повышения квалификации организаторов здравоохранения были реформированы в кафедру социальной гигиены и организации здравоохранения ФПО. А 1986 году путем отделения от кафедры анестезиологии и интенсивной терапии была создана кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО. В 1994 году была основана кафедра нервных болезней и нейрохирургии. В настоящее время на факультете работают 12 кафедр и 2 курса, которые в целом проводят большую работу в повышении квалификации врачей Днепропетровской области и других областей Украины. За год на кафедрах ФПО учатся до 4000 слушателей по 34 специальностям.

Abstract. On the 40th anniversary of the Post graduate studies faculty of state establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine". Snysar V.I., Desyateryk V.I. In 2013 post graduate studies faculty of SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Health Ministry of Ukraine" celebrates the 40th anniversary. By Decree of the Council of Ministers of USSR and Ministry of Health of USSR № 124 from March 24, 1973 (rector's order № 38 from 30.03.1973). Doctors' advanced training faculty was founded on the basis of Dnipropetrovsk Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor. For the first time in the Soviet Union it was situated at a distance of 150 km from the main base in the city of Krivoy Rog. Four departments in the main branches: therapy, surgery, pediatrics, obstetrics and gynecology were opened and began successful work. Further, the departments of clinical laboratory diagnostics (1974), traumatology and orthopedics (1975), three departments of stomatology (1976) were organized. Starting from 1979 the departments of Doctors' advanced training faculty have been organized on the basis of Dnipropetrovsk medical institutions of. The Department of gastroenterology was established in 1979, the department of obstetrics, gynecology and perinatology was founded in 1989, the department of psychiatry - in 1986. The department of medical and social expertise of the Post graduate studies faculty was opened in 1979 by the initiative of the Rector of Dnipropetrovsk Medical Institute Prof. I.I. Krizhanovskaya. Since 1997 one of the departments of therapy has moved to the Post graduate studies faculty and was named "department of therapy of interns and family medicine". In 2005 it was renamed to the department of family medicine. In 1983 the qualification upgrading courses of health care managers were reformed in the department of social hygiene and public health organization of the Post graduate studies faculty. The department of anesthesiology, intensive care and emergency states of the Post graduate studies Faculty separated

from the department of anesthesiology and intensive Care in 1986. The department of nervous diseases and neurosurgery was founded in 1994. Today the Faculty consists of 12 departments and 2 courses, which generally fulfill a great job in improving doctors' skills at Dnipropetrovsk region and other Ukrainian regions. 4,000 doctors in 34 specialties upgrade their skills at the departments of the Post graduate studies Faculty during a year.

У 2013 році нашому факультету післядипломної освіти виповнюється 40 років. Згадаємо, як усе починалось. Це була подія неординарна! Адже вперше на теренах Радянського Союзу на відстані 150 км від основної бази було відкрито факультет удосконалення лікарів.

Указом Ради Міністрів СРСР та МОЗ УРСР № 124 від 24 березня 1973 року (наказ ректора

№ 38 від 30.03.1973 року) при Дніпропетровському ордену Трудового Червоного прапора медичному інституті було засновано факультет удосконалення лікарів. Ініціатором такого кроку була тодішній ректор інституту, Заслужений діяч наук України, професор Крижанівська Інна Іларіонівна.



Ректор Дніпропетровського медичного інституту професор І.І. Крижанівська та другий декан ФПО професор Ю.К. Францен

ФУЛ виник у Кривому Розі не випадково. Охорона здоров'я Кривбасу завжди була на передових позиціях медичної науки та її впровадження у практику. Кривий Ріг на той час мав понад 800 тисяч населення, 17 міських лікарень з сучасним обладнанням та потужній потенціал лікарів-фахівців, які потрапляли сюди з усього Радянського Союзу. Уже в ті часи в місті функціонували спеціалізовані центри: онкологічний, торакальної та судинної хірургії, виконувалися хірургічні втручання на серці. Працював республіканський інститут гігієни праці та професійних захворювань. Місто гірників та металургів, що давало на рік 48% всесоюзного видобутку залізної руди, що було серцем металургії країни, стало віднині одним з центрів щорічної після-

дипломної підготовки близько 500 лікарів основних лікарських спеціальностей.

Першим деканом факультету був призначений заслужений лікар УРСР к. мед. н., доц. В.М. Гужевський – надзвичайно працелюбна, енергійна, життєрадісна людина. Він багато зробив для створення матеріальної бази та становлення факультету, починаючи з 1973 до 1976 року.

До листопада 1973 року перший складний період створення нової навчальної бази післядипломної підготовки в основному закінчився. Відкриті та з успіхом почали працювати чотири кафедри з основних напрямків: кафедра терапії – завідувачка кафедри, доктор медичних наук С.В. Шулаєва, її потім змінив доцент О.В. Ходикін

Кафедру хірургії очолила доктор медичних наук В.М. Четверикова, кафедру педіатрії – доктор медичних наук В.М. Зоріна, кафедру акушерства та гінекології – доктор медичних наук М.Б. Розуменко



В.М. Гужевський

З перших років силами колективу успішно впровадили програму підвищення кваліфікації лікарів, створено матеріально-технічну базу кафедри, необхідну для проведення педагогічного процесу та наукової роботи.

Приємно згадати, що вже тоді в МОЗ України надійшов лист від колишньої курсантки циклу тематичного удосконалення з терапії Т.І. Дьоміної з м. Мурманська, в якому вона прохає через МОЗ України оголосити подяку співробітникам кафедри терапії ФУЛ ДМІ: професору О.В. Ходикіну за незабутні лекції з гастроентерології, за бажання передати усі свої знання курсантам, за вимогливість та по-людськи тепле відношення до «учнів», доценту В.І. Крук, асистентам Т.В. Гончаренко, В.М. Волосевичу, А.М. Василенку «за великі знання та активну передачу їх лікарям-курсантам».

З перших років заснування в Кривому Розі кафедра акушерства та гінекології підтримує тісний зв'язок та співпрацює з однойменною кафедрою Київського інституту удосконалення лікарів. Столична кафедра надає методичну та практичну допомогу. Міцніють зв'язки між столичною та Криворізькою кафедрами. Велика та напружена робота чекала на професорсько-

викладацький склад та весь колектив факультету. Кожний член колективу працював так, щоб бути гідним нашої Альма-матер – ордена Трудового Червоного прапора Дніпропетровського медичного інституту, що започаткував один із своїх факультетів в індустріальному Кривбасі.

У цей час на факультеті проводиться науково-дослідна робота. Пошукові дослідницькі роботи клінічних кафедр факультету присвячені патології краю, а також питанням збереження здоров'я працівників гірничорудної промисловості. Кафедра терапії займається вивченням гастроентерологічних захворювань та кардіальної патології у шахтарів та гірників, кафедра хірургії – захворюваннями судин у тих самих робітників, кафедра педіатрії – патологією печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози у маленьких криворіжців, кафедра акушерства та гінекології – особливостями обміну речовин у вагітних та породіль – робітниць залізорудного басейну.

У плані практичних занять кафедр з курсантами кожного циклу заплановано 6 годин для відвідання шахт. 12 жовтня 1973 року курсанти акушерського циклу та співробітники кафедри провели робочий день у шахті «Гігант» на глибині 520 метрів під землею у гезенках на штреках. Після цієї екскурсії зрозумілою стала ціна тієї тяжкої праці, якою забезпечується можливість лікарям працювати у просторах сучасних лікарнях, можливість тримати в руках книгу та інструментарій.

У 1974 році було організовано кафедру клінічної лабораторної діагностики – очолив кафедру професор В.О. Єнохович 15 травня кафедра прийняла перших курсантів. Зовсім скоро кафедра стає методичним центром з освоєння та впровадження нових методик дослідження хворих, що необхідно для якісного поліпшення основних показників практичної охорони здоров'я, для вивчення красюї патології різного профілю.

У 1975 році Наказом від 15 червня відкрито кафедру травматології та ортопедії. Першим завідувачем кафедрою був обраний доктор медичних наук, професор Ю.К. Францен – чудовий педагог, блискучий хірург, хороший організатор, автор 102 наукових робіт. У 1976 році він стає деканом ФУЛ. Ним було вкладено багато сил в органічне злиття науки та практики на Криворіжжі. Ю.К. Францен упровадив понад 20 нових методів лікування хворих, керував підготовкою наукових кадрів. У 1975 році відкрито доцентський курс наркології, завідувач курсом – доцент В.О. Брюзгін



Клінічна база кафедри терапії та хірургії ФПО 6-ї міської лікарні м. Кривий Ріг, 1973 р.

У 1976 році відкрито три стоматологічні кафедри. Кафедру терапевтичної стоматології очолив доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України І.С. Мащенко. Головним напрямком кафедри була діагностика, лікування та профілактика захворювань пародонта. Кафедру хірургічної стоматології очолив доцент В.Т. Лук'яненко. Основними розробками стали діагностика та лікування ушкоджень щелепно-лицьової ділянки, а також профілактика запальних ускладнень. Завідуючою кафедрою ортопедичної стоматології була призначена професор Л.П. Барінова. Науковими дослідженнями кафедри стали лікування зубощелепних деформацій та протезування знімними та незнімними протезами. У 1993 році в результаті об'єднання кафедр терапевтичної і хірургічної стоматології була створена кафедра стоматології ФПО. Її очолив доктор медичних наук, професор М.М. Гордіюк. У 1998 році до кафедри стоматології була приєднана кафедра ортопедичної стоматології.

Для покращення організації роботи кафедр використовується досвід, поради, ініціатива та особиста участь курсантів-лікарів з великим професійним та життєвим досвідом. На кафедрі акушерства та гінекології у спілкуванні з курсантами першого циклу народилася пропозиція провести реферативну конференцію з обговорення

3-5 найкращих рефератів курсантів. Кращі реферати оформлені у вигляді стенду.

У 1975 році у Кривому Розі викладачі ФУЛ проводять курси для викладачів медичних училищ. З 1 вересня 1976 року МОЗ України доручив факультету провести перший у країні експериментальний цикл тематичного удосконалення середніх медичних працівників. Перші п'ять акушерок з різних міст України проходили удосконалення на кафедрі акушерства та гінекології. На кафедрі хірургії прийняли перших курсанток удосконалення з циклу «палатних сестер». Їх мета: оволодіти теоретичним курсом навчальної програми та оновити практичні навички. Результати екзаменів підтвердили доцільність проведення таких циклів удосконалення для середньої ланки медичних працівників.

Весь колектив факультету самовіддано працює для покращення якості навчального процесу, а також для створення курсантам-лікарям комфортних умов побуту. Ще в 1973 році була створена медична бібліотека, що є філією медичної бібліотеки медичної академії. Треба згадати О.П. Бурхан, справжнього професіонала бібліотечної справи. Завдяки її зусиллям за підтримки декана факультету, керівництву бібліотеки ДМІ, матеріальній підтримці інституту до кінця 1973 року бібліотека нараховувала вже 2000 екземплярів книг медичної тематики. Це зовсім

невелика кількість, але це тільки початок кропіткої праці. Розширення фонду бібліотеки проходило також за рахунок безоплатної допомоги з бібліотечних фондів інших кадрових інститутів, наприклад Тернопільського, Кримського та Київського. На сьогоднішній день це сучасна бібліотека з книжковим фондом близько 30000 екземплярів медичної літератури. Вона має світле, просторе приміщення, читальний зал на 30 місць.

З 1973 року по 1976 рік виходить факультетська газета, в якій освітлюються основні події життя та праці, здобутки. Кожний номер газети виходить до чергового державного свята.

Починаючи з 1979 року відбувається організація та відкриття кафедри ФУЛ на базі лікувальних закладів м.Дніпропетровська.

Так, кафедра гастроентерології Дніпропетровської державної медичної академії була створена у травні 1979 р. у складі факультету удосконалення лікарів. Базою кафедри став Науководослідний інститут гастроентерології. Очолив її професор П.А. Каніщев. Була створена та постійно поліпшувалася матеріально-технічна база кафедри, необхідна для проведення педагогічної наукової та лікувально-діагностичної роботи на сучасному науковому рівні. На різних етапах роботи кафедру очолювали професор Ю.О. Філіппов (1989-1996), професор І.І. Гриценко (1996-2002). З 2002 р. завідувачем кафедри є професор Ю.М. Степанов, який продовжує та розвиває кращі традиції, надбані колективом як у педагогічній, так і в науковій діяльності.

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології заснована 2 січня 1989 р. за наказом ректора Дніпропетровського медичного інституту (ДМІ), член-кореспондента НАН і НАМН України, професора Л.В. Усенко на базі міського пологового будинку № 2 м. Дніпропетровська, нині це КЗ "Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром" ДОР" III рівня. Спочатку кафедра мала назву перинатології та була першою в СРСР, діяльність якої спрямована на зниження перинатальних втрат та підготовку кадрів на міждисциплінарному рівні – акушерів-гінекологів та неонатологів. Першою завідувачкою кафедри протягом 22 років з 1989 р. по 2011 р. була Заслужений діяч науки та техніки України, професор, д. мед. н. З.М. Дубоссарська. З 2011 р. кафедру очолює професор, д. мед. н. Ю.О. Дубоссарська.

Кафедра психіатрії ФПО була заснована в 1986 році. Першим завідувачем кафедри був професор В.І. Полтавець. З 1993 року кафедру очолює доктор медичних наук, професор

Л.М. Юр'єва. Клінічною базою кафедри є комунальний заклад "Дніпропетровська клінічна психіатрична лікарня" Дніпропетровської обласної ради. У різні роки на кафедрі працювали викладачі: професор В.О. Павлов, доценти Н.О. Єрчкова та С.В. Пхіденко, асистенти М.К. Білинська, В.П. Воєцька, В.А. Лагутін, В.В. Штенгелов, Е.І. Гура. У теперішній час на кафедрі працюють викладачі: доцент С.Г. Носов, асистенти Т.В. Малишко, О.Й. Мамчур, В.В. Огоренко, О.О. Дукельський, Ю.М. Завалко.

Кафедра медико-соціальної експертизи ФПО була заснована в 1979 році з ініціативи ректора ДМІ професора І.І.Крижановської і директора НДІ експертизи та відновлення працездатності інвалідів доцента І.Т.Кобеляцького та за підтримки МОЗ України. До первинного складу кафедри входили доцент В.І. Шабельник, доцент О.Ф. Башмаков, асистент Л.В. Єлісейкіна, асистент А.М. Гулай. За період керівництва кафедрою І.Т. Кобеляцьким була створена матеріальна база та методичне забезпечення навчального процесу. З 1985 по 1999 рік кафедру очолював освічений лікар, науковець і педагог – доктор медичних наук, професор В.І. Солоний, а в період з 1999 по 2000 рр. кафедрою завідував талановитий організатор охорони здоров'я, професор А.В. Іпатов У 1993 році кафедра була перейменована в кафедру медико-соціальної експертизи ФПО і з 2000р. її очолив Заслужений лікар України, лауреат Державної премії України професор, доктор медичних наук Л.Ю. Науменко.

Кафедра сімейної медицини сформувалась внаслідок злиття трьох кафедр: внутрішніх хвороби санітарно-гігієнічного факультету з курсом профпатології внутрішніх хвороб педіатричного факультету, клінічними базами стали 7-а і 1-а міські лікарні. Об'єднану кафедру в 1982 році очолив професор Ю.О. Філіпов. У 1987 році була приєднана кафедра терапії стоматологічного факультету (завідуючою була професор А.Г. Кушнірєва). З 1987 року кафедру очолює професор Н.Д. Чухрієнко. З 1997 р. кафедра перейшла на факультет післядипломної підготовки і з урахуванням зміни специфіки педагогічної діяльності почала носити назву «Кафедра терапії інтернів і сімейної медицини», але тільки у 2005 році була проведена зміна її назви на «Сімейну медицину».

Кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я заснована ще в 1924/1925 навчальному році. Першим завідувачем був М.В. Донич. У період становлення кафедри головним напрямком було вивчення соціальних факторів, що впливають на розвиток

захворювань, та розробок методів їх профілактики. У 1940 році кафедра соціальної гігієни була перейменована в кафедру організації охорони здоров'я.

У 1971 році за ініціативи кафедри були створені курси для підвищення кваліфікації організаторів охорони здоров'я України, які в 1983 році були реформовані у кафедру соціальної гігієни і організації охорони здоров'я факультету удосконалення лікарів у місті Кривий Ріг. У період з 1989 по 1995 рік кафедру очолював професор І.О. Логвіненко (1940-1995 рр.), - 1995-1996 н.р. - д. мед. н. О.П. Татаровський (1943 р.н.). Вони розширили наукові напрямки діяльності кафедри вивченням нових форм організації спеціалізованої медичної допомоги.

З 1 вересня 1992 року кафедру факультету удосконалення лікарів було переведено з м. Кривого Рогу до Дніпропетровська, вона ввійшла до складу факультету післядипломної освіти, отримала назву «кафедра управління охороною здоров'я» і була очолена професором В.М. Лехан.

Радикальні зміни у суспільстві наприкінці 90-х років спонукали колектив кафедр як додипломної, так і післядипломної підготовки до наукового обґрунтування реформ в охороні здоров'я. Дослідженню цих проблем присвячені масштабні дослідження В.М. Лехан, О.П. Татаровського, Т.В. Єрошкіної.

Кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО створена у 1986 році шляхом відокремлення від кафедри анестезіології та інтенсивної терапії (зав. каф.-член-кор. НАН та НАМН України, проф. Л.В. Усенко) співробітників, які здійснювали післядипломне навчання лікарів з 1974 р. Завідуючим новоствореної кафедри став доц. Ю.С. Петренко. Єдиною клінічною базою кафедри була міська лікарня швидкої медичної допомоги. З вересня 1993 року кафедрою завідує доктор медичних наук, професор О.М. Клигуненко. Під її керівництвом кафедра розширює та освоює нові клінічні бази: 6 та 9 МКЛ, КОШМД та обласна дитяча лікарня. На сьогодні на кафедрі працюють: 3 професори (О.М. Клигуненко, В.І. Снісарь, О.Ю. Сорокіна); 5 доцентів (В.В. Єхалов, Д.М. Станін, О.В. Кравець Ю.О. Площенко, В.В. Фроленко); 4 асистенти (О.В. Лященко, О.Ю. Муризіна, В.А. Седінкін, В.В. Скляр);

Кафедра нервових хвороб на нейрохірургії ФПО була заснована у 1994 році. На посаду завідувача кафедрою була обрана доктор медичних наук, професор Л.А. Дзяк, яка є Лауреатом Державної премії України, заслуженим діячем науки та техніки України. На кафедрі працюють

професор М.О. Зорін, доцент К.В. Мізякіна, асистенти О.М. Шульга, О.С. Цуркаленко, О.О. Зогуля, В.М. Сук, Аль - Амір Муаз.

Становлення неонатальної служби регіону нерозривно пов'язане з історією розвитку кафедри неонатології і вік їх практично однаковий. Кафедра неонатології на факультеті післядипломної освіти була організована в 1987 році (завідувач – проф. В.А. Тіщенко). Причиною її створення була висока смертність новонароджених в області (одна з найбільш високих в Україні). У 2006 році кафедра була об'єднана з кафедрою педіатрії № 1 (зав. – проф. Ю.К. Больбот), але продовжує навчати лікарів-інтернів педіатрів та підвищувати кваліфікацію лікарів неонатологів.

У 1981 році була заснована кафедра реабілітації. Завідуючим кафедрою стає професор Г.П. Підпалій. У цьому ж році деканом факультету обраний доцент В.Н. Яковлев. Як декан ФУЛ він проявив неабиякий талант організатора.

З 1984 року факультет очолює доктор медичних наук, професор В.М. Коваленко. Він започаткував у Кривому Розі школу кардіологів та реаніматологів. На сьогоднішній день, будучи вже академіком НАМН України, директором інституту кардіології ім. М.Д. Стражеско, Володимир Миколайович підтримує зв'язки з факультетом. Допомагає і словом, і ділом.

До цього часу факультет є одним з важливих підрозділів нашої академії та МОЗ України з підвищення кваліфікації лікарів. У 1990 році на базі НДІ гігієни праці відкривається кафедра гігієни праці та профзахворювань, завідувач – проф. М.Г. Карнаух.

У цей час ФУЛ очолює професор В.О. Єнохович. Під його керівництвом пройшло становлення навчальної роботи факультету. Значним досягненням було створення уніфікованої методичної документації на факультеті. З 1991 року деканам факультету обирається д. мед. н., проф. С.О. Мокія, зам. декана - д. мед. н., проф. В.М. Лехан. З 1992 року на кафедрах факультету почали проводити підготовку лікарів-інтернів, впроваджуються передатестаційні цикли. У 1993 році для покращення якості підготовки інтернів в м. Кіровограді відкриваються філії кафедр педіатрії, хірургії, акушерства та гінекології. З 1993 року введена очно-заочна форма навчання в інтернатурі.

У 1996 році ФУЛ реорганізовано у факультет післядипломної освіти з відділенням інтернатури, а також було проведено об'єднання ряду кафедр.

З 2004 року деканом ФПО, який базується в м. Дніпропетровську та Кривому Розі, призначено професора В.І. Снісаря. З цього ж року Криворізьку базу ФПО очолює заступник декана професор В.І. Десятерик.

Протягом всієї історії факультету його професорсько-викладацький склад веде наукові дослідження в різних сферах охорони здоров'я. Науковий напрямок кафедр ФПО охоплює широке коло проблем медицини, які вони успішно розробляють. Це проблеми організації охорони здоров'я, педіатрії, внутрішньої медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії, ортопедії та травматології, стоматології, психіатрії, неврології та нейрохірургії та інше.

Визначення Дніпропетровської області як пілотного регіону при проведенні реформування охорони здоров'я поставило перед кафедрами факультету нові виклики, з якими вона гідно справляється, беручи активну участь у заходах з реформування охорони здоров'я, у розробці законодавчих та нормативно-правових актів на державному, галузевому та регіональному рівнях. Згідно з планом МОЗ України щодо підготовки кадрів для реформ у сфері медицини, у

пілотних регіонах до 2015 року на кафедрах сімейної медицини (м. Дніпропетровськ), терапії, кардіології та сімейної медицини (м. Кривий Ріг) та інших кафедрах факультету післядипломної освіти проходять перепідготовку лікарі – загальної практики сімейної медицини. Крім того, кафедри ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» беруть активну участь у підготовці кваліфікаційних кадрів з метою реалізації Національного проекту «Нове життя» для обласних перинатальних центрів м. Дніпропетровськ та м. Кіровоград.

У цілому факультет проводить велику роботу щодо підвищення кваліфікації лікарів Дніпропетровської області та інших областей України. За рік на кафедрах ФПО навчаються до 4000 слухачів за 34 спеціальностями.

Історія факультету нараховує вже 40 років. Проходять роки, змінюються керівники, але залишаються непохитними традиції: довіра до молоді, збереження інтелігентності у відношеннях між співробітниками в колективі, підтримка високого професіоналізму, пошук та впровадження нових технологій.



УДК 616.6(092) ЛЮЛЬКО О.В.

**ПАМ'ЯТИ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ,
ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА
ОЛЕКСІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА ЛЮЛЬКА**

12 вересня 2013 р. на 79-му році життя після тривалої та тяжкої хвороби обірвалося життя видатного вченого, лікаря, педагога, члена-кореспондента Національної академії медичних наук України, академіка Міжнародної академії бджільництва, академіка Міжнародної академії екології, безпеки людини і природи (IAEMNPS) по секції «Довколишнє середовище та здоров'я людини», лауреата Державної премії УРСР (1983), Заслуженого діяча науки і техніки Української РСР, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки (2001), професора кафедри урології, оперативної хірургії та топографічної анатомії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук, професора Люлька Олексія Володимировича.

Олексій Володимирович народився 15 квітня 1935 року в сім'ї робітників. Після закінчення у 1959 р. Дніпропетровського медичного інституту працював урологом, потім завідувачим урологічним відділенням 2-ї міської лікарні м. Дніпропетровська. У 1964 р. захистив кандидатську дисертацію «Лікування розширення вен сім'яного канатика». У 1965 р. він – асистент, а з 1968 р. – доцент кафедри госпітальної хірургії Дніпропетровського медичного інституту. У 1971 р. захистив докторську дисертацію «Гостра непрохідність кишечника». У 1974 р. йому присвоєно звання професора. Першого вересня 1974 року організована кафедра урології у Дніпропетровській державній медичній академії із доцентського курсу кафедри факультетської хірургії. Першим завідувачим кафедрою став доктор медичних наук, професор Олексій Володимирович Люлька (1974–2011 рр.). Кафедра під його керівництвом стала організаційно-мето-



дичним і науковим центром урологічної служби Дніпропетровської області.

О.В. Люлька – провідний учений у галузі урології. Основні напрями наукової діяльності: діагностика та лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, сечокам'яної хвороби, неспецифічних запальних захворювань сечової та статевих систем, пластичної та відновлювальної урології, дитячої урології, онкоурології та андрології. О.В. Люлька є автором двох відкриттів: «Явище утворення перикапсулярних лімфокапілярів у нирках ссавців» (диплом № А-135 від 11.01.1999 р.) та «Властивість каменів нирок як біологічних об'єктів проявляти пружно-в'язкопластичні деформації» (диплом № А-146 від 17.08.1999 р.).

Проректор з наукової та лікувальної роботи (1982–2005 рр.), автор понад 600 наукових робіт, серед них 53 монографії та навчальні посібники; 14 авторських свідоцтв та позитивних рішень на винаходи, 4 патенти; розроблено та впроваджено в практику більше 30 методів оперативних втручань, головним чином на органах сечостатевої системи. Підготував 16 докторів та 62 кандидати наук. Під керівництвом професора О.В. Люлька створена велика наукова школа.

О.В. Люлька - віце-президент Української асоціації урологів (з 1978 р.), член Міжнародної спілки урологів (з 1992 р.), заступник головного редактора журналу «Урологія» та «Медичні перспективи», головний редактор журналу «Наукова думка Придніпров'я», член спеціалізованої вченої ради при Інституті урології АМН України; заступник генерального директора міжнародного біографічного центру, заступник керівника дослідницької асоціації АБІ (Американського

біографічного інституту). Нагороджений орде-
ном «За заслуги» III ступеня, срібною медаллю
«За досягнення XX століття», медаллю пошани
2-го тисячоліття; Міжнародним посольським
орденом, срібною медаллю Російської академії
природничих наук «За розвиток медицини та
охорони здоров'я» та двома пам'ятними ме-
далями (срібною та золотою) «Автор наукового
відкриття», присвяченими лауреату Нобе-
левської премії П.Л. Капиці. Наукові досягнення

О.В. Люлька відзначені міжнародним біогра-
фічним центром (Кембридж); Міжнародна лю-
дина року 1997 р. – 1998 р.; Міжнародна людина
тисячоліття.

Світла пам'ять про Олексія Володимировича,
талановитого вченого, блискучого хірурга-уро-
лога, педагога, вчителя назавжди залишиться в
серцях співробітників, його учнів та численних
пацієнтів.

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Редакція журналу «Медичні перспективи»,
Державна установа «Інститут урології АМНУ»,
Редакція журналу «Урологія»,
Асоціація урологів України,
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова».*

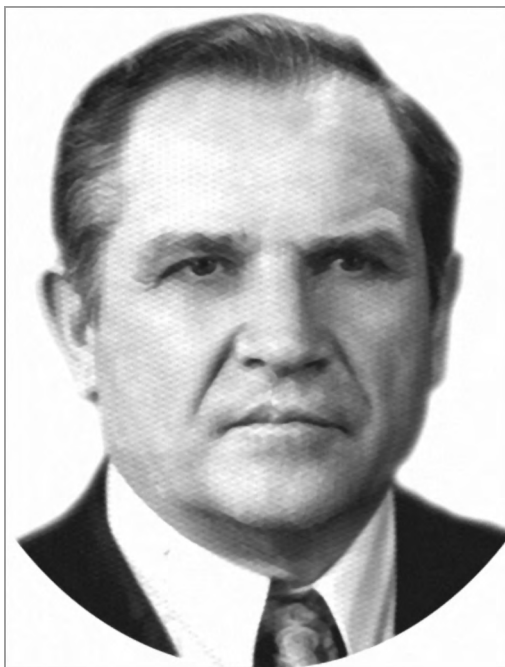


ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА СИРОТИ ГРИГОРІЯ ІЛАРІОНОВИЧА (до 90-річчя від дня народження)

Відомий лікар, педагог та вчений Сирота Григорій Іларіонович народився 18 листопада 1923 року на Харківщині, у Вовчанському районі на кордоні з Росією. У родині майбутнього професора медицини було троє дітей, батьки займалися сільськогосподарською працею і їх бажаною метою стало дати дітям вищу освіту. Тому всі вони навчалися у середній загальноосвітній школі і отримали добру довузівську освіту, що в ті часи було не обов'язковим для молоді. Школяр Григорій уже в дитячому віці був дуже дисциплінованим учнем, з великим бажанням набував знан-

ня з усіх дисциплін, але понад усе цікавився математикою, кресленням та історією. У вільний від занять час, Гриша читав багато творів класиків вітчизняної та іноземної художньої літератури, а також історії. Він вважав за необхідне мати власні твори кращих письменників, тому став власником цінної бібліотеки, яку збирав багато років. Школяра чекали широкі перспективи.

Та здійснитись цим планам завадила війна з фашистськими загарбниками. Випускник середньої школи Г.І. Сирота був призваний до Червоної Армії влітку 1941 року в розпал бойових дій на Україні і направлений на Урал курсантом артилерійської школи прискореної підготовки. Протягом декількох осінніх та зимових місяців були засвоєні основні прийоми артилерійського мистецтва, і молодий лейтенант опинився в одній із військових частин Ленінградського фронту. Пішов рахунок страшних та героїчних днів, які все-таки наближали День Великої Перемоги радянських військ. У рік завершення Вітчизняної війни комбат Г.І. Сирота отримав тяжке поранення голови з контузією від ворожої шрапнелі й декілька місяців лікував рани у фронтовому та тиловому нейрохірургічних шпиталях. Мабуть у ці тяжкі місяці визріло бажання



стати лікарем та пов'язати своє життя з медициною.

Молодого офіцера-артилеріста, як інваліда, відправили додому. І тут став вибір подальшої долі. Старший брат у цей час завершував навчання в Харківському медичному інституті, тому на сімейній раді прийняте рішення навчатись і Григорію Іларіоновичу в медичному стоматологічному інституті в Харкові. Таким чином, Г.І. Сирота на багато років пов'язав свою долю з Харківською науковою школою стоматологів – спочатку як студент, а потім клінічний ординатор, асис-

тент та доцент кафедри терапевтичної стоматології. З натхненням та молодого енергією він став засвоювати ази науково-практичної стоматології радянського періоду, засновниками та авторитетами в м. Харкові якої були визнані вчені професори Ю.М. Гофунг, І.А. Бегельман, Я.Л. Фрідман, П.Т. Максименко. За короткий час Г.І.Сирота виріс до високого рівня авторитетного професіонала та вченого в стоматології, яскравого викладача. Орієнтуючись на наукову творчість визнаних в усьому світі харківських теоретиків, його вчителів П.В. Власенко, Г.С. Воронянського, А.Я. Утевської, Е.Д. Бромберг, М.О. Сичова, Я.С. Синельникова (учня знаменитого морфолога академіка В.П. Воробйова), Григорій Іларіонович глибоко вивчав особливості патологічного стану при карієсі зубів, періодонтиті та розробив власну концепцію комплексного їх лікування з використанням фізіотерапії. У 1962 році він захистив кандидатську дисертацію, а через рік йому присвоєне наукове звання доцента. Г.І. Сирота декілька років успішно обіймав посаду завуча кафедри терапевтичної стоматології ХДМСІ. На цьому завершився харківський етап його діяльності і розпочався новий – дніпропетровський.

У зв'язку з організацією та відкриттям стоматологічного факультету в Дніпропетровському медичному інституті в 1963 році доцент Г.І.Сирота був запрошений першим деканом та засновником факультету професором Є.С. Малевичем на посаду завідуючого кафедрою терапевтичної стоматології і став виконувати ці обов'язки в 1965 році.

Була проведена потужна багатопланова робота організаційного, кадрового, методичного, дослідницького та громадського характеру як самим завідуючим, так і його співробітниками, тому вже в перші роки існування факультету авторитет кафедри був на високому рівні. Склався трудовий колектив кафедри терапевтичної стоматології із творчих осіб та досвідчених лікарів, більшість з яких були кращими учнями Григорія Іларіоновича по Харківському медичному стоматологічному інституті – Є.Н. Дичко (завуч), Г.К. Яковлева, Л.П. Степанова, В.П. Кохановський, І.М. Ларіонов та Є.П. Афанасьєва. Під керівництвом завідуючого усі вони активно почали виконувати дисертаційні роботи. Провідні вчені теоретичних медичних кафедр вузу стали наставниками молоді стоматологічної кафедри: професори Г.О. Батрак, Г.С. Беспалов, В.І. Архипенко, В.І. Неводник, О.І. Сукманський. Разом з тим досвідчені вчені клінічних кафедр, такі як І.І. Крижановська, В.М. Дзяк, Д.П. Чухрієнко, В.М. Міртовська, А.Г. Кушнерова та інші формували клінічні аспекти роботи стоматологів.

Видатні вчені – фізіотерапевти академіки О.Є. Щербак, О.Р. Кіричинський, В.С. Улащик мали значний вплив на наукову творчість доцента Г.І.Сироти і вже в 1972 році він успішно захищає докторську дисертацію на вченій раді Національного медичного університету в м. Києві. Високу оцінку науковому пошуку дисертанта дали корифеї вітчизняної стоматології – професори М.Ф. Данілевський, Ю.О. Бернадський, О.І. Марченко, М.О. Кодола, Р.С. Синіцин та П.Т. Максименко.

У наступні роки успішно захистили докторські дисертації учні проф. Г.І. Сироти – професори Є.Н. Дичко, Л.І. Авдоніна, Т.М. Дунязіна та понад 20 асистентів кафедри стали кандидатами медичних наук і таким чином створили

свою наукову школу терапевтичної стоматології в Придніпровському регіоні.

Понад 10 років проф. Г.І.Сирота керував деканатом стоматологічного факультету ДДМА (1970-1979 рр.). За цей період суттєво зміцніла матеріально-технічна база факультету та клінік профілюючих кафедр, виріс науковий потенціал викладачів, поповнився кадровий склад за рахунок молодих вихованців факультету. Високий авторитет стоматологічної науки та практики дозволив розширити набір молоді для навчання на факультеті до 200 осіб на рік.

Григорій Іларіонович цінував та сам давав приклад постійної участі в громадській роботі – багато років він був членом Правління та Головою осередку асоціації стоматологів Придніпров'я, членом Правління республіканської асоціації. Ним були організовані та успішно проведені десятки з'їздів та конференцій науково-практичного характеру різного рівня, що підіймало авторитет стоматологічної служби в регіоні. Тисячі хворих з душевним теплом та вдячністю пам'ятають професійні лікарські дії з лікування та попередження дуже болісних стоматологічних захворювань, що виконував їх добрий лікар Григорій Іларіонович.

За високі досягнення в справі багаторічної підготовки лікарських кадрів для України професору Г.І.Сироті було присуджено високе та почесне звання Заслуженого працівника вищої школи.

Григорій Іларіонович був люблячим чоловіком та батьком. Багато років він тішився спокійним сімейним життям та щирими і дружніми стосунками зі своєю єдиною та любимою донькою Віталією.

Проф. Г.І. Сирота в харківській та дніпропетровській періоди життя, як професійний працівник вищої медичної школи, підготував декілька тисяч лікарів-стоматологів, які ніколи не забувають свого вчителя, що дав їм путівки в благородну лікарську професію.

Десятки найближчих його учнів та співробітників по медичній академії зберігають пам'ять про свого вчителя, який забезпечив їх умінням творчого підходу до викладацького, виховного, дослідницького та громадянського процесу, прикладом чого завжди був Григорій Іларіонович Сирота.

Професор Є.Н. Дичко

