

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

## MEDICAL PERSPECTIVES

2014 Том XIX № 3

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](mailto:medpers@dma.dp.ua)  
[www.medpers.dsma.dp.ua](http://www.medpers.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 № 2 від 25.09.2014р.)

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),  
ВИНИТИ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
в каталогах наукових міжнародних журналів:  
CiteFactor Academic Scientific Journals,  
Medical Journals Links, DRJI

Підписано до друку 30.09.2014р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.  
Умовн. друк. арк. 7,4.  
Зам. № 153. 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

2014 Том XIX № 3

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

**Білецька Е.М., Онул Н.М.** Транслокація мікроелементів у системі «Мати-плацента-плід» у шурів при фізіологічній вагітності та за умови впливу свинцю

**Родинський О.Г., Козлова Ю.В.** Поведінкові розлади у шурів на фоні експериментальної хронічної міокардіальної дисфункції

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**Галаган В.О.** Рідкісні хвороби людини: делеція короткого плеча хромосоми 9

**Запорожан В.М., Бубнов В.В., Марічерета В.Г., Петровський Ю.Ю., Андронов Д.Ю.** Оцінка інформативності ступеня метилювання ДНК гена DKK4 як діагностичного критерію при аденокарциномі молочної залози

**Потапов В.О., Донська Ю.В., Медведєв М.В.** Сучасні підходи до лікування гіперплазії ендометрія у жінок з лейоміомою матки

**Ель Хажж М.Х., Бондаренко І.М., Асєєв О.І., Шпонька І.С., Завізіон В.Ф., Скляр А.С., Вініченко Л.М., Ходжуж М.І., Куник А.В., Артеменко М.В.** Особливості діагностики та клінічного перебігу різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози

**Перцева Н.О.** Зв'язок ендотеліальної дисфункції зі ступенем ушкодження функції нирок і ліпідемічним профілем у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією

**Камінський В.В., Дунаєвська В.В., Медведєв М.В.** Інтраопераційні ризики кровотечі та її профілактика під час трансцервікальної міомектомії

**Цимбалюк В.І., Дзяк Л.А., Сальков М.М., Родинський О.Г., Ткаченко С.С.** Нові можливості лікування гострого періоду спінальної травми (експериментальне дослідження)

**Молчанов Р.Н.** Антимікробна активність пробіотиків у больних с опухольми мочевого пузыря

**Порохня Н.Г.** Прогностичні критерії розвитку інфекційного ендокардиту у дітей з патологією серця

**Спіріна І.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.Й., Рокутов С.В., Шорніков А.В.** Атипова депресія в структурі органічних психічних розладів (огляд літератури)

**Гризодуб Д.В.** Результати исследования клеточного иммунитета у лиц, пользующихся несъемными протезами на основе различных сплавов металлов

## THEORETICAL MEDICINE

4 **Biletska E.M., Onul N.M.** Translocation of trace elements in the system "Mother-placenta-fetus" in rats with physiological pregnancy and under conditions of lead exposure

10 **Rodinskiy A.G., Kozlova Yu.V.** Behavioral disorders in rats with chronic myocardial dysfunction

## CLINICAL MEDICINE

15 **Galagan V.O.** Rare human diseases: 9p deletion syndrome

18 **Zaporozhan V.N., Bubnov V.V., Marichereda V.G., Petrovsky Yu.Yu., Andronov D.Yu.** Evaluation of informativeness of DNA methylation degree of DKK4 gene as a diagnostic criterion in breast adenocarcinoma

23 **Potapov V.A., Donskaya Yu.V., Medvediev M.V.** Current approaches to the treatment of endometrial hyperplasia in women with uterine leiomyoma

29 **El Khazhzh M.Kh., Bondarenko I.M., Aseyev O.I., Shponka I.S., Zavizion V.F., Sklyar A.S., Vinichenko L.M., Khodzhuzh M.I., Kunik A.V., Artemenko M.V.** Peculiarities of diagnostics and clinical course of different immunohistochemical subtypes of breast cancer

36 **Pertseva N.O.** Relationship of endothelial dysfunction with degree of renal function damage and lipidemic profile in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension

44 **Kaminsky V.V., Dunaevska V.V., Medvediev M.V.** Intraoperative risk of bleeding and its prevention during transcervical myomectomy

51 **Tsybaliuk V.I., Dzyak L.A., Sal'kov N.N., Rodinsky A.G., Tkachenko S.S.** Experimental study of effectiveness of local application of electroneurostimulation, cortexin and methylprednisolone in acute spinal cord injury

57 **Molchanov R.N.** Antibacterial activity of probiotics in bladder tumor patients

62 **Porokhnya N.G.** Prognostic criteria for the development of infective endocarditis in children with heart pathology

65 **Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Y., Rokotov S.V., Shornikov A.V.** Atypical depression in the structure of organic mental disorders (literature review)

71 **Grizodub D.V.** Results of cellular immunity research in persons using fixed dentures based on different metal alloys

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2014 Том XIX № 3

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Неханевич О.Б., Кузнецова М.А.** Застосування ехокардіографії з фізичним навантаженням для діагностики скорочувального резерву міокарда лівого шлуночка серця спортсменів

75 **Nekhanevich O.B., Kuznetsova M.A.** Usage of echocardiography with physical loads for diagnosis of myocardial contractile reserve of the left ventricle in athletes

**Макаренко М.В.** Стан гігієни порожнини рота та визначення основних факторів ризику виникнення запальних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку

81 **Makarenko M.V.** State of oral hygiene and identification of the main risk factors for inflammatory diseases of periodontal tissues in young people

**Крупей В.Я.** Сучасні уявлення про патогенез уражень твердих тканин зубів і пародонта та засоби їх лікування у дітей з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту

86 **Krupey V.Y.** Modern views on the pathogenesis of hard dental tissues and periodontium lesions and means of their treatment in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

**Хоменко І.М.** Дози опромінення та оцінка заходів радіологічного захисту населення найбільш радіоактивно забруднених територій України

92 **Khomenko I.M.** Irradiation doses and evaluation of measures of radiological protection of population dwelling in the most radioactively contaminated territories of Ukraine

**Шпак Б.І., Антоненко А.М., Коршун М.М.** Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нових інсектицидів класу Авермектинів–Абамектину та Емамектину

97 **Shpak B.I., Antonenko A.M., Korshun M.M.** Peculiarities of toxicodynamics and evaluation of hazard of the new avermectin class insecticides–abamectin and emamectin

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

## SOCIAL MEDICINE

**Тимченко О.І., Микитенко Д.О., Коба О.П., Линчак О.В.** Рівень безпліддя в областях за даними МОЗ України

105 **Tymchenko O.I., Mykytenko D.O., Koba O. P., Lynchak O.V.** Level of infertility in regions according to Ministry of Public Health data

**Любчак В.В., Тимченко А.С., Любчак В.А.** Підвищення якості компонентів та білкових препаратів плазми крові шляхом введення менеджменту якості за принципами GMP та ISO 9001 в закладах служби крові з бенчмаркінгом ефективності

112 **Liubchack V.V., Timchenko A.S., Liubchack V.A.** Improving quality of components and protein preparations of blood plasma by the introduction of quality management according to the principles of GMP and ISO 9001 in the blood service institutions with benchmarking effectiveness

## НАШІ ЮВІЛЯРИ

## OUR HEROES OF THE DAY

Члену-кореспонденту НАН та НАМН України  
**Л.В. Усенко – 80 років**

117 **Corresponding member of NAS of Ukraine  
L.V. Usenko is 80**

УДК 618.2:577.118-092.9:546.81

**Е.М. Білецька,  
Н.М. Онул**

## ТРАНСЛОКАЦІЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» У ЩУРІВ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ЗА УМОВИ ВПЛИВУ СВИНЦЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра загальної гігієни  
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)  
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of General Hygiene  
Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: enbelitska@mail.ru

**Ключові слова:** свинець, трансплацентарна міграція, мікроелементи, вплив, ембріогенез  
**Key words:** lead, transplacental migration, trace elements, influence, embryogenesis

**Реферат.** Транслокація мікроелементів в системі «Мать-плацента-плод» у крыс при физиологической беременности и при влиянии свинца. Белецкая Э.Н., Онул Н.М. Тяжелые металлы занимают второе место среди основных загрязнителей окружающей среды. Особенно токсичным является свинец, повышенное содержание которого в организме беременной детерминирует развитие осложненной беременности, родов и послеродового периода и потенцируется дефицитом эссенциальных микроэлементов - цинка и меди. В статье представлены результаты изучения влияния ацетата и цитрата свинца на элементный гомеостаз беременной и плода, особенности транслокации металлов в системе «мать-плацента-плод». Металлы вводили перорально ежедневно в течение 19 дней беременности в дозе 0,05 мг/кг. Содержание микроэлементов - свинца, кадмия, меди и цинка определяли методом инверсионной вольтамперометрии. Кроме того, рассчитывали индексы плацентарного и эмбрионального накопления, а также индекс трансплацентарной миграции. Установлено, что в результате воздействия свинца на организм беременной его уровень во всех биосубстратах повышается в 1,3-1,9 раза по сравнению с контролем, вызывает микроэлементный дисбаланс в организме самки и плода и, как следствие, обуславливает нарушение эмбриогенеза и повышение пренатальной гибели плодов. Длительный контакт со свинцом во время беременности приводит к нарушению фетоплацентарного комплекса и характеризуется неспособностью плаценты в полной мере защищать плод от чрезмерного интранатального влияния ксенобиотика.

**Abstract.** Translocation of trace elements in the system "Mother-placenta-fetus" in rats with physiological pregnancy and under conditions of lead exposure. Biletska E.M., Onul N.M. Heavy metals are the second major environmental pollutants. Especially toxic is lead, increased content of which in the body of a pregnant determines the development of pregnancy, childbirth and postpartum period complications and is potentiated by deficiency of essential trace elements - zinc and copper. Article presents the results of impact of solutions of lead acetate and citrate in experimental models. Solutions of metals were injected into the stomach through a tube once a day during 19 days of pregnancy in the dose of 0,05 mg/kg in the form of inorganic compound - lead acetate and in organic form - lead citrate. The content of trace elements - lead, cadmium, copper and zinc were determined by stripping voltamperometry. In addition, indices of placental and fetal accumulation, as well as index of transplacental migration were calculated. Effect of lead during pregnancy in all biosubstrates is increased by 1,3-1,9 times as compared with the control group. This causes imbalance of essential trace elements due to significant reduction in zinc content in all the studied biological substrates. Prolonged contact with lead during pregnancy leads to disruption of placenta, inability of the placenta to fully protect the fetus from excessive intranatal influence of xenobiotics.

Важкі метали займають друге місце серед основних забруднювачів довкілля, концентрація яких перевищує фоновий рівень у 30-600 разів [3, 9]. Тривала дія на організм токсичних металів призводить до порушення адаптаційних, бар'єрно-детоксикаційних та видільних систем, що супроводжується активною їх кумуляцією в органах і тканинах. Така ситуація значно підвищує ризик розвитку порушень нормальних

біохімічних та біологічних основ життєдіяльності [5].

Серед усіх важких металів і їхніх сполук надзвичайно шкідливу дію на організм має свинець [3, 8]. У низці досліджень доведена репродуктивна токсичність цього ксенобіотика, особливо в умовах техногенних біогеохімічних провінцій, оскільки підвищений вміст свинцю в організмі вагітної детермінує розвиток

ускладненнь вагітності, пологів та післяпологового періоду, погіршення показників фізичного та інтелектуального розвитку дитини в подальшому і потенціюється дефіцитом есенціальних мікроелементів – цинку та міді [4, 9].

У той же час експериментальних робіт, присвячених вивченню впливу низьких концентрацій свинцю на ембріональний розвиток, досить мало [3, 6, 7, 10]. Питання етіопатогенезу негативної дії металу на плаценту і плід залишається все ще маловивченим. У той же час відомо, що тривалий контакт під час вагітності зі свинцем, навіть на рівні порогових та підпорогових значень, призводить до порушення формування та функціонування фетоплацентарного комплексу [3, 7]. Тому вивчення функціональних можливостей захисних систем, які запобігають надходженню до організму плода шкідливих і метаболічно активних компонентів та токсикантів або сприяють їх дезактивації, вкрай актуальне, оскільки може слугувати теоретичним підґрунтям для розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження організму вагітної.

Мета дослідження – вивчити особливості транслокації металів у системі «мати-плацента-плід» при дії на організм вагітної неорганічних та органічних сполук свинцю.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Експериментальні дослідження проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник – «Далі-2001»). Після 12-денного карантину 30 тварин зі стійким ритмом естрального циклу віком 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г у стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Дослідження на тваринах проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2001), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2009), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин [11].

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 3 групи. Одна група (№1) - контрольна, тварини якої отримували дистильовану воду. Дві інші групи - дослідні, самицям яких за допомогою внутрішньошлункового зонду вводили свинець у дозі 0,05 мг/кг щоденно з 1 по 19 день вагітності у вигляді неорганічної сполуки (ацетат свинцю - група №2) та в органічній формі (цитрат свинцю, отриманий за акванотехнологією УкрНДІНанобіотехнологій – група №3). Відбір самиць щурів до контрольної та

дослідних груп проводився в довільному порядку.

На кінцевому етапі дослідження тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом і проводили забір біологічних матеріалів для подальшого визначення вмісту мікроелементів. Зразки крові, плаценти, плодів готували шляхом сухого озоління. Вміст мікроелементів – свинцю, кадмію, міді та цинку визначали методом інверсійної вольтамперометрії на приладі АВА-2. Як стандартні розчини використовували Міждержавні стандартні зразки складу розчинів іонів свинцю, кадмію, цинку та міді Фізико-хімічного інституту НАН України, м. Одеса.

Крім того, для вивчення особливостей транслокації металів від організму матері до плоду розраховували низку індексів. Слід зазначити, що в окремих працях, що стосуються вивчення особливостей міграції металів в організмі вагітної, розраховують індекс плацентарного проникнення металів як відношення концентрацій металів у плоді до їх рівня в організмі матері. Проте, на нашу думку, таке визначення дещо хибне, оскільки в організмі ембріону, що розвивається, поряд з пасивним надходженням металів відбувається їх активне накопичення [9]. З урахуванням вищенаведеного, нами розроблено методику розрахунку таких інформативних індексів транслокації важких металів:

Індекс плацентарного накопичення (ІПН) – відношення концентрації металу в плаценті до його вмісту у крові вагітної, ум. од.

Індекс ембріонального накопичення (ІЕН) – відношення концентрації металу в ембріоні до його вмісту у крові вагітної, ум. од.

Індекс трансплацентарної міграції (ІТМ) – відношення індексу ембріонального накопичення до індексу плацентарного накопичення, ум. од.

Усі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними ліцензійними програмами Microsoft Excel, Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента [1].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл.), що вміст свинцю у крові вагітної самиці щура при введенні металу у вигляді ацетату й цитрату достовірно збільшується, відповідно у 1,6 і 1,8 разу, порівняно з контрольною групою тварин та співпадає з результатами інших досліджень [7]. Така ситуація відображає навантаження організму свинцем, яке, ймовірно, здатне спричинити певні зміни метаболізму, хоча й без клінічних симптомів отруєння [4, 6].

Слід зазначити, що при накопиченні свинцю в організмі відбувається зміна елементного гомеостазу крові, порушення фізіологічного співвідношення есенціальних мікроелементів. Так, при введенні сполук свинцю спостерігаються діаметрально протилежні зміни концентрацій цинку і міді у крові – на фоні зниження вмісту цинку у 2,9-3,1 разу спостерігається збільшення концентрації міді у 2,2-2,4 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами. Крім того, виявлено перерозподіл концентрацій досліджуваних металів у крові вагітної самиці. Так, якщо в контрольній групі вміст металів знижується в напрямку цинк>мідь>свинець>кадмій, то при введенні сполук свинцю цей ряд набуває нового вигляду: мідь>цинк>свинець>кадмій, тобто відбувається підвищення рівня міді за рахунок значного

зниження концентрації цинку. При введенні свинцю як у неорганічній, так і в органічній формі співвідношення Cu:Zn становить 1:0,5, у той час як за фізіологічного перебігу вагітності воно характеризується як 1:3,3. Цікавим є той факт, що таке співвідношення есенціальних мікроелементів спостерігається і у вагітних жінок [9], що підтверджує значущість експериментальних даних для розуміння механізмів міграції металів у організмі вагітної жінки.

Що стосується порівняльних аспектів вмісту металів у крові при введенні органічних і неорганічних сполук свинцю, то при дії цитрату свинцю спостерігається тенденція до більш високих концентрацій свинцю і кадмію при більш значному зниженні вмісту міді і цинку, проте достовірними ці відмінності виявились лише для кадмію – на 51,6% ( $p < 0,05$ ).

**Вміст важких металів у біосубстратах експериментальних тварин у системі «мати-плацента-плід»,  $M \pm m$**

Група тварин	Концентрація металів, мг/кг			
	Pb	Cd	Cu	Zn
<b>Кров</b>				
контроль	0,061±0,005	0,0048±0,0009	0,88±0,06	2,89±0,19
ацетат свинцю	0,101±0,011**	0,0031±0,0005	2,08±0,23***	1,01±0,07***
цитрат свинцю	0,110±0,009***	0,0047±0,0004 <sup>o</sup>	1,93±0,24***	0,94±0,12***
<b>Плацента</b>				
контроль	0,096±0,015	0,0155±0,0035	2,36±0,26	4,15±0,41
ацетат свинцю	0,304±0,055***	0,0069±0,0014*	4,49±0,50***	1,39±0,18***
цитрат свинцю	0,232±0,051*	0,0139±0,0024	3,07±0,39	2,11±0,26***
<b>Плід</b>				
контроль	0,077±0,005	0,0054±0,0007	2,47±0,18	3,46±0,26
ацетат свинцю	0,114±0,004***	0,0056±0,0006	3,14±0,34	1,39±0,10***
цитрат свинцю	0,102±0,019	0,0044±0,0008	2,17±0,19	1,46±0,12***

Примітки: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем; <sup>o</sup> -  $p < 0,05$ ; <sup>oo</sup> -  $p < 0,01$ ; <sup>ooo</sup> -  $p < 0,001$  порівняно із групою №1.

Плацента в організмі вагітної виконує низку важливих функцій, у тому числі й бар'єрну, захищаючи організм плоду від надмірного надходження токсичних сполук, до яких належать досліджувані нами свинець та кадмій. Паралельно забезпечує ембріон необхідними для життєдіяльності мікроелементами – цинком та міддю. Аналіз результатів досліджень свідчить, що у плаценті самиць щурів, яким вводили

свинець у неорганічній та органічній формі, вміст металу збільшився у 3,2 разу ( $p < 0,001$ ) та 2,4 ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з інтактними тваринами. При цьому спостерігається достовірне зниження концентрації цинку - у 3,0 та 2,0 разу ( $p < 0,001$ ) відповідно. Введення ацетату свинцю, крім того, характеризується зниженням у 2,3 разу ( $p < 0,05$ ) вмісту кадмію та зростанням у

1,9 разу ( $p < 0,001$ ) концентрації міді у плаценті порівняно з контрольною групою.

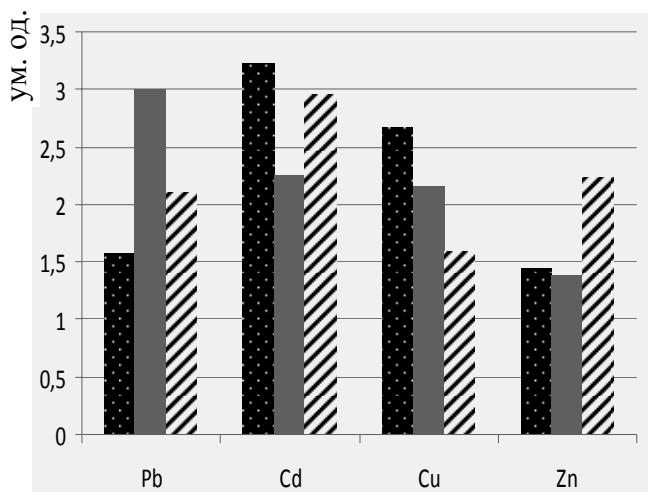
Що стосується співвідношення металів у плаценті, то, як і у крові, при введенні свинцю спостерігається зниження їх концентрацій у напрямку: мідь > цинк > свинець > кадмій. Крім того, порушується співвідношення Cu:Zn – від 1:1,8 за умови фізіологічного перебігу вагітності до 1:0,3 та 1:0,7 у разі впливу ацетату й цитрату свинцю відповідно.

Введення свинцю в організм вагітної самиці щура характеризується накопиченням металу в організмі плоду порівняно з контрольною групою, проте достовірним воно виявилось лише для ацетату свинцю - у 1,4 разу ( $p < 0,001$ ). При цьому спостерігається зниження вмісту цинку у 2,4-2,5 разу ( $p < 0,001$ ) при відсутності достовірних відмінностей у концентраціях міді та кадмію для обох дослідних груп тварин. Співвідношення металів змінюється аналогічно результатам досліджень у крові та плаценті. Вищенаведене свідчить, що, незважаючи на досить низький рівень міді у крові матері, її вміст у плаценті суттєво підвищується з наступним активним надходженням і накопиченням у ембріоні, що позначається на співвідношенні Cu:Zn в організмі плоду. За фізіологічної вагітності це співвідношення становить 1:1,4, а за

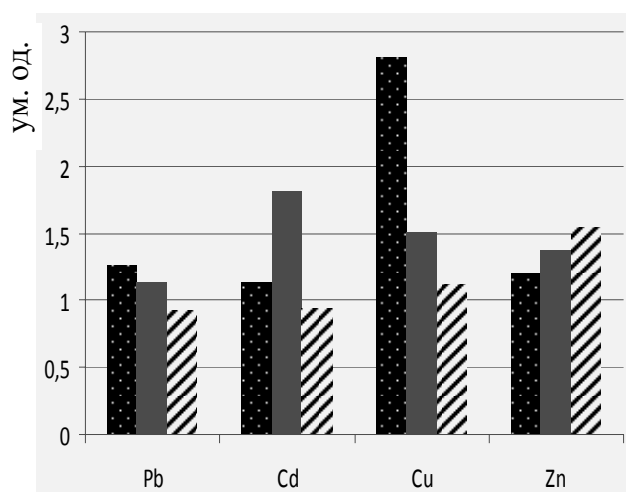
умови введення ацетату та цитрату свинцю відповідно 1:0,4 та 1:0,7, тобто спостерігається більш активне внутрішньоутробне накопичення міді.

Така ситуація, на нашу думку, зумовлена включенням адаптаційно-присосувальних механізмів у плаценті для забезпечення нормальної трофіки плоду за умови свинцевої інтоксикації, свідченням чому є значення розрахованих нами індексів плацентарного, ембріонального накопичення (рис.) та індексу трансплацентарного переходу.

Так, незважаючи на більш показники абсолютного вмісту свинцю у плодах при введенні сполук свинцю, рівень його ембріонального накопичення знижується на 10,3-26,2% за рахунок інтенсифікації внутрішньоплацентарної кумуляції на 45,0-52,5% порівняно з інтактними тваринами. Паралельно відбуваються зміни трансплацентарної міграції кадмію, яка за умови впливу ацетату свинцю збільшується у 2,3 разу, що сприяє інтенсивнішому його накопиченню в організмі плоду – в 1,6 разу порівняно з контрольною групою. Проте, оскільки рівень кадмію в крові при введенні ацетату свинцю був дещо нижчим показників контрольної групи, цей факт не мав суттєвого впливу на вміст кадмію у плодах порівняно з інтактними тваринами.



■ - контрольна група, ■ - група, що отримувала ацетат свинцю, ▨ - група, що отримувала цитрат свинцю



**Індеси плацентарного – ПН (а) та ембріонального накопичення – ЕН (б) тварин контрольної та дослідних груп**

Що стосується особливостей трансплацентарної міграції есенціальних мікроелементів – цинку та міді при впливі сполук свинцю, тут виявлено таке. Цинк за умов фізіологічної вагітності накопичується в плаценті відносно

неактивно – його концентрація, порівняно з іншими металами, збільшується лише в 1,44 разу ( $p < 0,01$ ). При цьому 83% металу від рівня його внутрішньоплацентарної концентрації переходить до плоду і суттєво не відрізняється від його

вмісту у крові вагітної. При введенні ацетату свинцю інтенсивність накопичення цинку в плаценті й ембріоні характеризується більш низьким показником – 1,38 ум.од. і, незважаючи на те, що за умови токсичного впливу свинцю трансплацентарна міграція цинку збільшується на 20% порівняно з контрольною групою, його концентрація в організмі плоду достовірно знижується. При введенні цитрату свинцю, навпаки, інтенсивність накопичення цинку в плаценті й ембріоні підвищується порівняно з контрольною групою, проте за рахунок зниження інтенсивності трансплацентарної міграції на 14% вміст металу в організмі плоду також знижується порівняно з інтактними тваринами.

При фізіологічній вагітності рівень внутрішньоплацентарного і внутрішньоамніотичного накопичення міді зростає відповідно у 2,68 та 2,81 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно зі вмістом у крові самки, при цьому індекс трансплацентарної міграції виявився найвищим серед усіх металів – 1,05 ум.од. Така ситуація підтверджує дані про суттєве накопичення міді в ембріоні, що вкрай необхідно для його нормального формування та розвитку, особливо в умовах фізіологічної гіпокупемії у вагітної. Введення свинцю в організм вагітної самиці призводить до зниження як рівня внутрішньоплацентарної кумуляції міді в 1,2-1,7 разу, так і рівня її амніотичного накопичення - в 1,7-2,5 разу, що зумовлено зниженням ІТМ на 33%. Таким чином, незважаючи на достовірне підвищення вмісту міді у крові самиць, що зазнавали впливу свинцю, її концентрація в організмі плоду достовірно не відрізняється від показників інтактних тварин за рахунок зниження інтенсивності трансплацентарної міграції мікроелемента.

Таким чином, надходження свинцю до організму самиці щура протягом усього періоду вагітності супроводжується підвищенням його вмісту як у крові – в 1,6-1,8 разу, так і плаценті та організмі плоду – в 1,3-1,9 разу. Вміст кадмію залишається практично незмінним, за винятком зниження концентрації металу у плаценті у 2,3 разу при введенні ацетату свинцю. При цьому спостерігається дисбаланс есенціальних мікроелементів за рахунок достовірного зниження вмісту цинку в усіх досліджуваних біосубстратах у 2,0-3,1 разу та підвищення вмісту міді в 1,9-2,4 разу, за винятком плоду. Така ситуація призводить до порушення фізіологічного співвідношення  $Cu:Zn$  в усіх досліджуваних біосубстратах. При цьому ацетат свинцю зумовлює більш виражені зміни мікроелементного балансу

як у крові вагітної, так і в плаценті та організмі плоду, що призводить до порушення плацентарної ембріогенезу, зумовлює збільшення ембріональності порівняно з інтактними тваринами [2]. Вищенаведене свідчить, що, на жаль, організм ембріону не здатний до вибіркового накопичення есенціальних мікроелементів, сприймаючи токсичні метали як функціонально необхідні елементи, тобто спостерігається явище мімікрії [9].

На фоні свинцевої інтоксикації включаються адаптаційні та бар'єрно-детоксикаційні процеси в плаценті, що проявляються у підвищенні рівня внутрішньоплацентарної кумуляції ксенобіотиків – свинцю і кадмію для зменшення рівня їх надходження до плоду. У той же час інтенсивність внутрішньоплацентарного накопичення есенціальних мікроелементів – цинку та міді знижується в 1,04-1,7 разу, за винятком збільшення рівня кумуляції цинку при введенні цитрату свинцю. При цьому суттєве зниження концентрації цинку у крові вагітної за умови введення свинцю компенсується збільшенням рівня його трансплацентарної міграції, у той час як гіперкупремія компенсується зниженням інтенсивності трансплацентарної міграції міді на 33%. Проте, незважаючи на включення вищезазначених компенсаторних механізмів, плацента не здатна повною мірою захистити організм плоду від токсичної дії свинцю, що в кінцевому результаті призводить до збільшення його концентрації і зниження вмісту цинку в організмі плоду, особливо за умови впливу його неорганічної форми свинцю. Така ситуація може бути зумовлена низкою факторів: хімічними особливостями металів, їх початковою концентрацією в організмі вагітної, періодом вагітності – адже відомо [9], що ступінь дифузії металів залежить від величини поверхні та товщини плаценти, які на ранніх етапах плацентарної та ембріогенезу досить незначні. Крім того, активний період плацентарної міграції у щурів починається з 4-5 дня вагітності, тобто на ранніх термінах ембріон практично не захищений від прямого токсичного впливу металів.

### ВИСНОВКИ

1. Вплив низьких доз свинцю в неорганічній та органічній формі спричинює підвищення його накопичення в системі «мати-плацента-плід» в 1,3-1,9 разу порівняно з фізіологічним перебігом вагітності та призводить до мікроелементного дисбалансу в організмі самки та плоду, що зумовлює порушення ембріогенезу та підвищення пренатальної загибелі плодів.



2. Тривалий контакт зі свинцем під час вагітності призводить до порушення фетоплацентарного комплексу, викликаючи внутрішньоутробні дизадаптивні процеси, які характеризуються вираженим порушенням елементного гомеостазу в організмі плодів та віддзеркалюють нездатність плаценти повною мірою захищати плід від надмірного інтранатального впливу ксенобіотика.

3. Встановлені особливості транслокації есенціальних та токсичних металів у системі «матиплацента-плід» є важливим теоретичним підґрунтям розкриття механізму етіопатогенезу ембріотоксичного впливу свинцю та розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження на організм вагітної.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. - К.: Фірма малого друку, 2006. - 558 с.
2. Білецька Е.М. Вплив свинцю у макроформі і у вигляді цитрату, отриманого за нанотехнологією, на перебіг вагітності та антенатальний розвиток шурів / Е.М.Білецька, Н.М.Онул // Медицина сьогодні і завтра. -2013. - №2 (59).- С. 5-9.
3. Гельфонд Н.Е. Обмен макро- и микроэлементов при введении свинца и в условиях сорбционной коррекции на фоне беременности / Н.Е.Гельфонд, Е.В. Старкова, В.В. Груф // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - №2.
4. Индивидуальная биокоррекция экологозависимых состояний у критических групп населения / Белецкая Э.Н., Онул Н.М., Главатская В.И. [и др.] // Гигиена и санитария. - 2014. - №2. - С. 34-37.
5. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / А.И.Никитин. - Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. - 216 с.
6. Онул Н.М. Експериментальна оцінка ембріотоксичності свинцю як фактору малої інтенсивності /

- Н.М.Онул // Таврич. медико-биол. вестник. - 2013. - Т. 16, № 1, ч.1 (61). - С.165-168.
7. Ткаченко Т.А. Кислотно-лужный стан крови вагітних шурів за введення їм ацетату свинцю / Т.А.Ткаченко // Укр. біохім. журн. - 2008. - Т.80, №5. - С. 112-116.
8. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М.Трахтенберг. - К.: Авіцена, 2011. - 120 с.
9. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белецкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. - Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. - 148 с.
10. Aisha, M. Fahim. Effect of dietary calcium on maternal and fetal lead toxicity and teratogenicity in rats / Aisha M. Fahim; Samya El-M. Salama, K.H. Koratem // Egypt. J. Comp. Path. & Clinic. Path. - 2008. - Vol. 21 N. 4. - P. 283 - 305.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. - Strasburg: Council of Europe, 1986. - 53 p.

## REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. Kyiv: Firma malogo druku; 2006. Russian.
2. Biletska EM, Onul NM. [Influence of on pregnancy and antenatal development of rats leadin the macroform and as citrate, obtained by nanotechnology]. Meditsina sodayni i zavtra. 2013;2(59):5-9.Ukrainian.
3. Gelfond NE, Starkova EV, Gruf VV. [Exchange of macro- and microelements in the conditions of lead introduction and sorption correction on pregnancy background]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2014;2. Russian.
4. Beletskaya EN, Onul NM, Glavatskaya VI, Antonova EV, Golovkova TA. [Individual biocorrection of the ecological depended states in the critical groups of population]. Gigena i sanitariya. 2014;2:34-7. Russian.
5. Nikitin AI. [Harmful factors of environment and reproductive system of man (responsibility before future generations)]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2005.
6. Onul NM. [Experimental estimation of lead embriotoxicity as a factor of low intensity]. Tavricheskiy

- mediko-biologicheskij vestnik. 2013;1(61):165-8. Ukrainian.
7. Tkachenko TA. [Acid and alkaline state of pregnant rats' blood under influence of lead acetate]. Ukrainskiy biokhimicheskij zhurnal. 2008;80(5):112-6. Ukrainian.
8. Trahtenberg IM. [Preventive toxicology and medical ecology]. Avicena; 2011. Ukrainian.
9. Serdyuk AM, Beletskaya EN, Paranko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the environment and their impact on the reproductive function of women]. Dnepropetrovsk: ART-PRESS; 2004. Russian.
10. Aisha, Fahim M, Samya, Salama El-M, Koratem KH. Effect of dietary calcium on maternal and fetal lead toxicity and teratogenicity in rats. Egypt. J. Comp. Path. & Clinic. Path. 2008;21(4):283-305.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasburg; 1986.

УДК 616.831:616.127-008.6-092

**О.Г. Родинський,  
Ю.В. Козлова**

## ПОВЕДІНКОВІ РОЗЛАДИ У ЩУРІВ НА ФОНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології  
(зав. – д.мед.н., проф. О.Г. Родинський)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of physiology  
Dzerzhins'kogo str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: jylyftuna@ukr.net

**Ключові слова:** поведінкові розлади, міокардіальна дисфункція, доксорубіцин, емоційність, тривожність  
**Key words:** behavioral disorders, myocardial dysfunction, doxorubicin, emotion, anxiety

**Реферат. Поведенческие расстройства у крыс на фоне хронической миокардиальной дисфункции. Родинский А.Г., Козлова Ю.В.** Наблюдение кардиологов и психиатров свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания и депрессия являются наиболее распространенными и часто коморбидными состояниями. Поэтому целью исследования стало выявление поведенческих расстройств у крыс на фоне миокардиальной дисфункции в эксперименте. Материалом исследования стали 60 половозрелых крыс-самцов линии Вистар, весом 200-220 г, которые были разделены на 2 группы - контрольную и экспериментальную. Миокардиальную дисфункцию моделировали путем внутрибрюшинного введения доксорубицина 5 мг/кг массы животного. Для верификации модели миокардиальной дисфункции проводили ЭКГ, а также гистологическое исследование миокарда. Оценку реакций высших отделов ЦНС проводили с помощью метода «открытое поле» по таким показателям: вертикальная и горизонтальная двигательные активности (понижение на 71,4%), акты и болюсы дефекаций (понижение на 85-88%), количество норок (понижилось на 57-90%), груминг (понижение на 23%), все показатели достоверны (при  $p < 0,05$ ). Наблюдалось постепенное снижение эмоциональности крыс, угнетение ЦНС и повышение степени тревожности. Было установлено, что расстройства поведения в эксперименте были характерны для тревожно- и депрессивноподобных состояний.

**Abstract. Behavioral disorders in rats with chronic myocardial dysfunction. Rodinskiy A.G., Kozlova Yu.V.** Observation of cardiologists and psychiatrists suggest that cardiovascular diseases and depression are the most common and frequent comorbid conditions. Therefore the aim of the study was to identify behavioral disorders in rats on the background of myocardial dysfunction in the experiment. Material of the research: 60 adult male rats of Wistar line, weighing 200-220 g, divided into 2 groups - control and experimental. Myocardial dysfunction was modeled by intraperitoneal injection of doxorubicin by 5 mg/kg of animal weight. To verify the model of myocardial dysfunction ECG and histological examination of the myocardium were performed. Evaluation of higher divisions of the CNS reactions was performed using the "open field" method by such indicators: vertical and horizontal motor activity (decreased by 71,4%), acts and defecation boluses (down by 85-88%), the number of burrows (decreased by 57-90%), grooming (decreased by 23%), all parameters were reliable (in  $p < 0,05$ ). There was a gradual decline of rats' emotionality, CNS depression and increased anxiety. It was found that behavioral disorders in the experiment were typical for anxiety and depression states.

Хвороби серця залишаються головною причиною смертності та інвалідизації серед людей зрілого віку. Встановлено, що більше ніж у 75% пацієнтів з органічними ураженнями серцевого м'яза реєструються розлади з боку ЦНС, серед яких мають першість невротичні стани, психопатії, розлади особистості, що супроводжуються змінами поведінки. Спостереження кардіологів та психіатрів свідчать про те, що серцево-судинні захворювання та депресія є найбільш

поширеними та часто коморбідними станами [3]. Кореляції патогенетичних змін у центральній нервовій системі та серцево-судинній системі на теперішній час залишаються недостатньо розкритими, а результати експериментальних досліджень залишаються поодинокими, фрагментарними та розрізненими. Більшість досліджень показали, що ключову роль у патогенезі порушень інтегративної функції ЦНС відіграють зміни гемодинаміки головного мозку [6].

Клінічні спостереження вказують на те, що при різних механізмах ураження серця та на різних термінах хвороби спостерігається широкий симптомокомплекс уражень ЦНС [11]. Так, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця депресію діагностували в 20 % випадків, частота тривоги коливалася в межах 10-34%. Показано, що перенесений гострий інфаркт міокарда призводив до розвитку симптомів депресії в 27% випадків, а тривога реєструвалася в майже половини госпіталізованих. Констатовано, що частота психічних розладів корелювала з тяжкістю серцевої недостатності, зумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка [10].

Таким чином, поглиблене дослідження інтегративної функції ЦНС за умов патології серця може розкрити важливі ланки патогенезу змін, що виникають. Це, в свою чергу, відкриє можливість для своєчасної профілактики та покращення діагностування і фармакологічної корекції цих станів.

Тому, виходячи з усього переліченого, метою нашого дослідження був аналіз реакцій ЦНС в динаміці розвитку експериментальної хронічної міокардіальної дисфункції.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було використано 60 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, вагою 200-220г. Тварини були розподілені на 2 групи. Перша група – контрольна (n=30) - тварини, що отримували внутрішньоочеревинні ін'єкції 0,9% фізіологічного розчину NaCl в об'ємі 5 мл/кг маси. Щурам другої групи - експериментальної (n=30) - внутрішньоочеревинно 1 раз на тиждень впродовж 5 тижнів вводили доксорубіцин (Д) із розрахунку 5 мг/кг маси тварини. В умовах асептики вміст флакона розчиняли в 0,9% фізіологічному розчині NaCl з розрахунком, щоб в 1 мл розчину містилося 2 міліграми Д [7].

Доксорубіцин – добре відомий препарат, який використовують для хіміотерапії, зі встановленим кардіотоксичним ефектом [7]. Кардіотоксичність зумовлена утворенням вільних радикалів, активацією перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що, як відомо, призводить до змін у лізосомах, сарколемі, мітохондріях та саркоплазматичному ретикулумі. Ці зміни ініціюють порушення обміну кальцію, активації гідролітичних ферментів та редукції утворення енергетичних продуктів [9].

Для верифікації моделі міокардіальної дисфункції у щурів на 1-у добу після відтворення доксорубіцинового стану проводили електрокар-

діографічне дослідження [5]. Під тіопенталовим наркозом тваринам контрольної та експериментальної груп проводили реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) в другому стандартному відведенні. ЕКГ реєстрували на електрокардіографі за допомогою голкових електродів, що були введені в кінцівки щура. За допомогою комп'ютерної програми «Кардіолаб-2000» визначали: ЧСС (уд/хв.), амплітуду зубців ЕКГ (P, R, S, T / мВ) та часові інтервали (сегменти PQ та QT /мс). Показники ЕКГ дослідної групи тварин мали достовірні зміни у відповідні терміни спостереження порівняно з контрольною групою щурів. У всіх дослідних щурів були зареєстровані: брадикардія, депресія сегмента ST, а також збільшення інтервалів ST та QT порівняно з ЕКГ щурів інтактної групи.

Для морфологічної верифікації доксорубіцинового ушкодження міокарда лівого шлуночка тварин проводили гістологічне дослідження. Зразки фіксували в 10% розчині формаліну на фосфатному буфері (рН 7,4) та заливали в парафін. За допомогою мікротому виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм. Забарвлення гістологічних зрізів здійснювали гематоксилином і еозином та за Малорі-Слінченко [8].

Патогістологічне дослідження міокарда щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією показало структурні зміни практично всіх тканинних компонентів стінки серця порівняно з інтактними тваринами. Як наслідок введення кардіотоксичних доз доксорубіцину, основними гістопатологічними ознаками, які були присутні в усіх шарах стінок серця, була втрата кардіоміоцитами попереково-смуғастої структури за рахунок лізису міофіламентів. Також встановлено, що разом з прогресуючим міоцитолізом м'язові волокна стоншувалися, спостерігалася їх розшарування, інтерстиціальні простори були різко розширені. Крім того, окрім явищ міоцитолізу в цитоплазмі кардіоміоцитів, спостерігали появу вакуолей, частина з яких була оптично порожньою, частина була заповнена дрібнодисперсною речовиною з рожевим відтінком. Наведені патоморфологічні ознаки можуть бути свідченням розвитку порушення не тільки структури, але й функції міокарда [9].

Оцінку реакцій вищих відділів ЦНС, а саме зміни поведінки експериментальних щурів після формування міокардіальної дисфункції, проводили за допомогою методу «відкрите поле» на 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу після відтворення модельного стану [2].

Впродовж визначеного часу спостереження у тварин підраховували кількість пересічених квадратів, вертикальних стійок, число обстежених нірок, кількість актів дефекації та болосів, грумінгів [4].

Динаміку змін рухової активності щурів оцінювали за результатами горизонтальної та вертикальної рухової активності (ГРА та, відповідно, ВРА). Оцінка «емоційності» проводилась при розрахунку кількості актів дефекації та кількості болосів, оскільки відомо, що збільшення кількості болосів за один акт дефекації відображає підвищення тривожності тварини [4]. Дослідницька активність щурів досліджувалася за кількістю обстежених нірок. Рівень «тривоги» - за кількістю актів грумінгу в тесті «відкрите поле» [2].

Під час дослідження тварини знаходились у стандартних умовах виварію. Експерименти на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджені з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації на тлі ефірного наркозу. Такий варіант евтаназії пов'язаний з тим, що за таких умов у міокарді спостерігаються найменші морфо-функціональні пошкодження.

Всі кількісні показники, які були нами отримані, оцінювали за варіаційно-статистичними методами. Достовірність розбіжностей між середніми оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поведінкова діяльність тварин за умов вільного переміщення відбувається за участю вищих нервових центрів і має інтегративний характер. З другого боку, зміни в поведінці щурів відображають можливість пристосувальних реакцій за умов дії стресорних факторів. Тому для визначення інтегративної реакції мозку за умов міокардіальної дисфункції вивчення рухливо-дослідницької активності є адекватною і достатньо інформативною методикою [4].

Дослідження поведінки щурів у тесті «відкрите поле» за умов експериментальної міокардіальної дисфункції показало відмінності між контрольною та експериментальною групами тварин.

Показниками пізнавальної активності є горизонтальна та вертикальна рухливості. Так, горизонтальна рухова активність в усі терміни спостереження була меншою порівняно з контрольною групою, причому найбільші зміни відбувалися починаючи з 14-ї доби спостереження і нагадували сходиноподібний характер.

Динаміка змін вертикальної рухової активності мала аналогічні тенденції. У першу добу мало місце максимальне зменшення вертикальної рухової активності – на 71,4% (у 3,5 разу) порівняно з контрольною групою. Зменшення вертикальної рухової активності в дослідній групі мало хвилюподібний характер з піками зменшення на 1-у, 7-у (68,8%) та 21-у (64,7%) добу в експериментальній групі (при  $p < 0,05$ ). Враховуючи те, що ГРА та ВРА дозволяють кількісно відобразити найважливіший показник ступеня нервово-психічного збудження, за отриманими результатами (табл. ГРА, ВРА) можна говорити про тормозні процеси в ЦНС на тлі міокардіальної дисфункції в експерименті [5].

Динаміка змін кількості актів дефекації та болосів дефекації упродовж термінів спостереження в дослідній групі щурів мала поступове зменшення починаючи з 7-ї доби та зі стрімким стабільним зменшенням (на 85-88%) з 14-ї доби експерименту (при  $p < 0,05$ ). Зменшення цих показників свідчить про поступове зниження емоційності піддослідних тварин (табл., акти дефекацій та кількість болосів).

Орієнтовно-дослідницька діяльність (за кількістю обстежених нірок) у щурів з міокардіальною дисфункцією на всіх термінах спостереження була зменшена в межах 57-90% (при  $p < 0,05$ ). Зниження цього показника свідчить про значне пригнічення функції ЦНС щурів (табл., кількість нірок).

За даними науковців відомо, що грумінг – це один з найбільш інформативних показників поведінкових реакцій, що відображає ступінь тривожності тварин. У щурів з міокардіальною дисфункцією на 3-ю та 14-у добу експерименту (табл., грумінг) ми спостерігали збільшення кількості актів «некомфортного» грумінгу на 23% та 29% відповідно (при  $p < 0,05$ ). Підвищення кількості актів грумінгу, порушення послідовності рухів свідчить про централізацію уваги на собі і відволікання від довколишнього середовища [6].

**Результати дослідження поведінки щурів у тесті «Відкрите поле»  
за умов експериментальної міокардіальної дисфункції**

Показник	Доба	1	3	7	14	21	28
		M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ГРА	1	38,6±0,9	27,6±0,6	43,6±0,6	39,4±0,5	41,8±0,8	40,4±0,5
	2*	23,2±0,6	19,2±0,4	18,8±0,9	5±0,4	8,4±0,5	5,6±0,7
ВРА	1	9,8±0,9	3,8±0,9	6,4±0,5	7,4±0,5	6,8±0,9	7,2±0,4
	2*	2,8±0,6	2,4±0,2	2,0±0,3	6,2±0,4	2,4±0,4	3,2±0,4
Акти дефекації	1	0,6±0,2	0,6±0,2	1,2±0,4	1,4±0,2	1,6±0,2	1,4±0,2
	2	0,8±0,2	0,6±0,2	0,8±0,2*	0,2±0,2*	0,2±0,2*	0,6±0,2*
Кількість болюсів	1	0,6±0,2	1,0±0,3	1,6±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2	1,0±0,3
	2	1,2±0,2*	1,0±0,3	1,2±0,2	0,2±0,2*	0,2±0,2*	0,2±0,2*
Кількість нірок	1	6,0±0,7	11±0,6	8±0,4	10±0,9	8±0,3	8±0,4
	2*	2,6±0,2	2,4±0,2	2,6±0,2	1,0±0,3	1,0±0,3	1,4±0,2
грумінг	1	4,8±0,4	2,6±0,2	4,8±0,4	3,4±0,2	3,8±0,2	4,0±0,3
	2	4±0,4	3,2±0,4	3±0,3*	4,4±0,2*	1,2±0,2*	1,2±0,4*

Примітки: 1 – щури контрольної групи, 2 – щури з міокардіальною дисфункцією, \* - наявність достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою тварин при  $p < 0,05$ .

### ВИСНОВКИ

1. Аналіз функціональних змін ЦНС за умов експериментальної міокардіальної дисфункції показав поведінкові розлади, характерні для тривого- та депресивноподібних станів, причому тривогоподібний стан мав піковий характер на 3-ю та 14-у добу, а депресивноподібний – з 7-ї доби після формування міокардіальної дисфункції. Підвищення рівня тривоги у щурів з міокардіальною дисфункцією порівняно з інтактною групою щурів відбувалося на 3-ю та 14-у добу експерименту. Показник «некомфортного» грумінгу у щурів з міокардіальною дисфункцією був збільшений на 23% та 29% відповідно ( $p < 0,05$ ).

2. Характерним поведінковим маркером міокардіальної дисфункції після останнього введення доксорубіцину було достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення просторово-рухової діяльності у щурів впродовж всього терміну спостереження. Орієнтовно-дослідницька діяльність у щурів з міокардіальною дисфункцією на всіх термінах спостереження була зменшена в межах 57-90% ( $p < 0,05$ ).

3. Кількість дефекацій та болюсів у експериментальних щурів поступово зменшувалися починаючи з 7-ї доби та зі стрімким стабільним його зменшенням (на 85-88%) з 14-ї доби експерименту.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.  
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.  
3. Діагностика та лікування депресій у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли стенозування коронарних артерій / Л.М. Юр'єва, Л.І. Васильєва,

О.Й. Мамчур [та ін.] – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2009. — 87 с.  
4. Калуев А.В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра // Стресс и поведение: материалы 7-й междисциплинарной конф. по биологической психиатрии. – М., 2003. – С. 145-148.  
5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. —

8-е изд., перераб. и доп. — К.: Вища школа, 1983. — 383 с.

6. Расстройства памяти в психоневрологической практике. Методическое пособие / А.Л. Дроздов, Л.А. Дзяк, А.Н. Кушнир, Н.Г. Вишневецкая. — Днепропетровск, 2005. — 38 с.

7. Регионарные особенности развития и строения сердца в онтогенезе / Л.В. Абдул-Оглы, С.В. Козлов, В.В. Кошарный [и др.] — Днепропетровск, 2014. — 248 с.

8. Ромейс Б. Микроскопическая техника / Б. Ромейс [пер. с нем.]. — М.: Изд-во иностр. литературы, 1953. — 718 с.

9. LaManna J.C. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain / J.C. LaManna, J.C. Chavez, P. Pichiulec // J. Experim. Biology. — 2007. — P. 3163-3169.

10. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT / J. P. Van Melle, P. de Jonge, J. Ormel [et al.] // Eur. Heart. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 2650-2656.

11. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial / K.E. Freedland, J.A. Skala, R.M. Carney [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2009. — Vol. 66, N 4. — P. 387-396.

## REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2006;558. Ukrainian.

2. Buresh Ya. [Techniques and basic experiments to study the brain and behavior]. 1991;399. Russian.

3. Yur'eva LN, Vasil'eva LI, Mamchur OI. [Diagnosis and treatment of depression in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery stenuvannya]. 2009;87. Ukrainian.

4. Kaluev AV. [Study of anxiety in animals - yesterday, today and tomorrow]. Stress and Behavior: Proceedings of the 7th Interdisciplinary Conference of the biological psychiatry. 2003;145-8. Russian.

5. Zapadnyuk IP. [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. 1983;383. Ukrainian.

6. Drozdov AL. [Memory disorders in mental practice. Toolkit]. 2005;38. Ukrainian.

7. Abdul-Ogly LV, Kozlov SV, Kosharnyy VV. [Regional features of the development and structure of the heart in the ontogeny]. 2014;248. Ukrainian.

8. Romeys B. [Microscopic technique]. 1953;718. Russian.

9. LaManna JC, Chavez JC, Pichiulec P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. J. of exper. Boil. 2007;3163-9.

10. Van Melle JP, Jonge de P, Ormel J. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND. J. Eur Heart. 2005;26:2650-6.

11. Freedland KE. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. Arch. Gen. Psychiatry. 2009;66:387-96.



УДК 616.717.4-007:576.316

**В.О. Галаган**

## РІДКІСНІ ХВОРОБИ ЛЮДИНИ: ДЕЛЕЦІЯ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМИ 9

Медико-генетичний центр Національної дитячої спеціалізованої лікарні  
«ОХМАТДИТ» МОЗ України  
вул. Чорновола 28/1, Київ, 01135, Україна  
Medical Genetics Center of the National Children's Hospital  
"Ohmatdyt" of Ministry of Health of Ukraine  
Chornovola str., 28/1, Kyiv, 01135, Ukraine  
e-mail: ohmadet-asy@mail.ru

**Ключові слова:** моносомія короткого плеча хромосоми 9, тригоноцефалія  
**Key words:** monosomy of chromosome 9, trigonocephaly

**Реферат. Редкие заболевания человека: моносомия короткого плеча хромосомы 9. Галаган В.А.** Задача исследования состояла в анализе анамнеза, фено- и генотипа у пациентов с такой редкой патологией как моносомия короткого плеча хромосомы 9. Использованы как генетические (клинико-генеалогический, цитогенетический, FISH-метод), так и параклинические и инструментальные методы обследования. Кариотипирование проводили по стандартной методике (G-метод дифференцированной окраски хромосом). За 10 последних лет работы МГЦ было диагностировано всего три случая патологии. По данным анамнеза никто в родословной, которая была представлена тремя поколениями, не имел вредных привычек, профессиональных вредностей, в т.ч. не был участником ликвидации аварии на ЧАЭС и не проживал на радиационно загрязненной территории. У родителей пробандов клинические признаки патологии не выявлены. У всех пробандов фенотипически были обнаружены тригоноцефалия (краниосиноз), эпикант, глазной гипертелоризм, монголоидный разрез глазных щелей, длинный филтум (расстояние между носом и верхней губой), плоское лицо и спинка носа, деформация ушных раковин. У двоих из трех пациентов обнаружен экзофтальм, контрактуры второго и третьего пальцев кисти, гипоплазия наружных половых органов. Во всех трех случаях обнаружена моносомия хромосомы 9 критического сегмента р 24. При кариотипировании родителей пробандов хромосомные перестройки не выявлены, то есть у пациентов обнаружены новые мутации. Задержка физического, статокинетического и психоречевого развития у пробанда, особенно в сочетании с микроаномалиями развития, является показанием для медико-генетического консультирования в медико-генетических учреждениях второго и третьего уровней. При репродуктивных потерях неясного генеза в анамнезе необходимо проводить цитогенетическое исследование плодного материала.

**Abstract. Rare human diseases: 9p deletion syndrome. Galagan V.O.** Objective of the study was to review the anamnesis, pheno - and genotype in patients with rare chromosome disorders such as 9p deletion syndrome. Genetic methods of investigation (clinical and genealogical, cytogenetic, FISH- method), paraclinical and instrumental methods of examination were used. Karyotyping was performed by the G-method of differential staining of chromosomes. Only three cases of pathology were diagnosed in the Medical Genetics Center over the last 10 years. By anamnesis data nobody in the probands' families had bad habits, was exposed to occupational hazards, took part in the elimination of the Chernobyl accident or lived in contaminated areas. Clinical signs of diseases have not been identified in probands' parents. All probands had trigonocephaly, bilateral epicanthal folds, ocular hypertelorism, downslanting palpebral fissures, long philtrum, flat face and nasal bridge, low set ears with malformed auricles. Two patients of three ones had exophthalmos, contracture of the second and third fingers, abnormal external genitalia. In all three cases there was monosomy of chromosome 9 of critical segment p 24. Normal karyotypes were seen in all parents, so there were three cases of new mutations of 9p deletion syndrome. Retardation of physical, psycho-speech, mental development in proband with or without congenital anomalies requires medical genetic counseling in a specialized institution. Cases of reproductive loss in anamnesis require cytogenetic investigation of fetal membranes and amniotic fluid.

Увагу до рідкісних (сирітських, орфанних) хвороб суспільство почало виявляти тільки в останні десятиліття, ймовірно, у зв'язку з тим, що для їхнього лікування потрібні були обмежені кількості певних фармакологічних препаратів, які не приносили великих зисків фармакологічним компаніям. Так, у Сполучених Штатах Америки був виданий закон щодо

сирітських фармакологічних препаратів (Orphan Drug Act, 1983); рідкісних хвороб (Rare Disease Act, 2002), в яких визначено, що рідкісними є хвороби, які зустрічаються 1: 1 500 (у США загалом це становить близько 200 тис. осіб). Відповідну законодавчу базу має і Російська Федерація. Для допомоги пацієнтам з рідкісними

захворюваннями країни, зокрема і наша держава, об'єдналися в мережу Orphanet.

Слід визнати, що при діагностиці рідкісних хвороб, більшість з яких має генетичну основу, виникають певні труднощі, в т.ч. і у зв'язку з тим, що медичні генетики протягом своєї клінічної практики не завжди стикаються з пацієнтами, котрі страждають на такі хвороби.

Синдром Альфі (синдром 9p-) є вродженим і вперше описаний у 1973 році. Цитогенетичні варіанти можуть бути різними: часткова делеція короткого плеча 9 хромосоми, ізохромосома 9q, незбалансовані транслокації, проте в усіх випадках спостерігається втрата сегмента 9p22.

Діагностичними ознаками захворювання є тригоноцефалія, різко виступаючий лоб, монголоїдний розріз очей, епікант, екзофтальм, гіпертелоризм, сплющене і широке перенісся, маленький рот з великою верхньою губою, високе піднебіння. Вушні раковини без мочки або вона недорозвинена, зі згладженим завитком. Шия коротка, пальці рук і ніг довгі, нігті широкі, опуклі, квадратної форми. У дівчаток виражена гіпоплазія малих і великих статевих губ, у хлопчиків - гіпоплазія мошонки і статевого члена. З вад внутрішніх органів відмічено ураження серцево-судинної системи і гідронефроз нирок. Спостерігається розумова відсталість різного ступеня вираженості. За характером хворі ласкаві, спокійні, слухняні. Прогноз для життя сприятливий [1].

Слід також зазначити, що більш часто, ніж вроджені синдроми, цитогенетичні зміни короткого плеча хромосоми 9 (від 9 p11 до 9 p 24) спостерігають при неоплазіях кровотворної системи. Делеції короткого плеча переважно реєструють при гострому лімфобластному лейкозі [1, 4, 6]. Відповідно до даних, викладених у літературі, 7-12% хворих на гостру лімфобластну лейкемію мають вищевказані цитогенетичні зміни, які виникають на рівні мультипотентної стоволової клітини [8]. Молекулярно-генетичні дослідження, виконані в цій області, дозволяють припустити, що причиною неоплазії може бути втрата генетичного матеріалу, який містить гени, що стримували ріст пухлини [4, 5].

Таким чином, за даними літератури існують усі підстави вважати втрату генетичного матеріалу в короткому плечі хромосоми 9 значущою як для виникнення вроджених хвороб, так і для розвитку неоплазій кровотворної системи. Завдання представленої роботи полягало в аналізі анамнезу, фенотипу та генотипу у пацієнтів з такою рідкісною вродженою патологією як моносомія короткого плеча хромосоми 9.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі використані генетичні (клініко-генеалогічний, цитогенетичний, FISH-метод), параклінічні та інструментальні методи обстеження. Каріотипування проводили за стандартною методикою (G-метод диференційного фарбування хромосом) [2].

Для верифікації мікрodelеційних синдромів застосовували метод флуоресцентної *in situ* гібридизації з використанням локус-специфічних зондів: Vysis DiGeorge Region Probe – LSI TUPLE 1 SpectrumOrange/LSI ARSA SpectrumGreen; Vysis Williams Region Probe – LSI ELN SpectrumOrange/LSI D7S486, D7S522 SpectrumGreen. FISH-метод виконували згідно з інструкцією в комплекті із зондами.

Аналіз стандартних цитогенетичних препаратів проводили на мікроскопі Nikon E400 (Японія); FISH – на флуоресцентному мікроскопі Nikon E600 (Японія).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У медико-генетичному центрі (МГЦ) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України з 2004 по 2013 рік було діагностовано всього три випадки синдрому Альфі (всі пробанди – дівчатка). Два пацієнти – жителі м. Києва – були спрямовані до МГЦ дитячими неврологами, один пацієнт проживав у м. Житомир і мав направлення Житомирського обласного Центру планування сім'ї та репродукції людини.

Перший пробанд А. поступив на консультування у МГЦ у місячному віці. Сім'я проживає у м. Києві. Батькам по 38 років, ознак патології у них не виявлено. Тато від попереднього шлюбу має здорову 19-річну дитину. У цьому шлюбі перша вагітність закінчилася викиднем на терміні 24 тижні. При патологоанатомічному дослідженні плода ознак вродженої патології не виявлено, однак плід не був обстежений цитогенетично.

Другий пробанд Б. був діагностований у віці один місяць 3 тижні. Сім'я проживала у м. Києві. Клінічно здорові батьки (мати віком 34 роки, батько - 39) були TORCH інфіковані. Подружжя мало здорову 8-річну дитину та самовільний викидень на терміні 5-6 тижнів (цитогенетично не обстежений).

Третій пробанд В. поступив на обстеження у дворічному віці. При цьому за місцем проживання (м. Житомир) було проведено каріотипування – 46XX. У батьків (мати – 25, батько – 29 років) ознак будь-якої патології не виявлено. У них обох є по одній здоровій дитині від попередніх шлюбів.



Родоводи пробандів були представлені трьома поколіннями. У всіх представників третього покоління (за словами батьків пробандів та фотографіями) клінічні ознаки вродженої патології не виявлені. За даними анамнезу ніхто в родоводі не мав шкідливих звичок, не піддавався впливу професійних шкідливостей, у т.ч. не був учасником ліквідації аварії на ЧАЕС та не проживав на радіаційно забрудненій території.

Слід також зазначити, що, незважаючи на прямі показання (вік майбутніх батьків, репродуктивні втрати в анамнезі), до народження пробандів жодна з сімей не отримала медико-генетичного консультування.

Всі пробанди при народженні мали масу 3000 – 3370 г і середній зріст 52-54 см.

Під час медико-генетичного консультування у всіх пробандів фенотипово були виявлені тригоцефалія (краніосиностоз), епікант, очний гіпертелоризм, монголоїдний розріз очних щілин, подовжений фільтр (відстань між носом і верхньою губою), пласкі обличчя та спинка носа, деформація вушних раковин. У двох з трьох пацієнтів мав місце екзофтальм, контрактури другого і третього пальців кисті, гіпоплазія зовнішніх статевих органів.

Два з трьох пробандів мали двобічну пахову килу та вроджений стеноз легеневої артерії.

У неврологічному статусі у всіх пробандів відзначена м'язова гіпотонія, гіпорексія, затримка фізичного та психомовного розвитку.

За даними літератури, критичним регіоном хромосоми 9 при такому синдромі є сегмент р 24

[3]. У представленому дослідженні каріотиби пробандів А, В., В. характеризувались як 46, XX, del (9) (p23); 46, XX, del (9) (p21); 46, XX, del (9) (: p22 \*\*q ter) відповідно, тобто у всіх трьох випадках мала місце моносомія хромосоми 9 критичного сегмента р 24.

При каріотипуванні батьків пробандів хромосомні перебудови у них не виявлені, тобто у пацієнтів мали місце нові мутації.

Пацієнти отримували симптоматичне лікування залежно від діагностованої органної патології, а також відповідний реабілітаційний комплекс у центрах реабілітації для дітей з ураженнями центральної нервової системи.

## ВИСНОВКИ

1. Найбільш характерною клінічною ознакою у пацієнтів з моносомією хромосоми 9 є тригоцефалія, яка в сполученні з іншими фенотиповими проявами (стигми дизембріогенезу) надає можливість запідозрити хромосомну патологію, яка повинна бути підтверджена цитогенетично.

2. Наявність у пробанда затримки фізичного, статокінетичного та психомовного розвитку, особливо в сполученні з мікроаномаліями розвитку, є показанням для медико-генетичного консультування у медико-генетичних закладах другого та третього рівнів.

3. При репродуктивних втратах невстановленого генезу в анамнезі необхідно проводити цитогенетичне дослідження плідного матеріалу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворсанова С.Г. Медицинская цитогенетика (учебное пособие) / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 299 с.

2. Зерова-Любимова Т.Е. Цитогенетичні дослідження хромосом людини: методичні рекомендації / Т.Е. Зерова-Любимова. – К., 2003. – 23 с.

3. Перестройки хромосоми 9 при различных гематологических неоплазиях / С.В. Андреева, В.Д. Дроздова, Е.В. Поночевная, Н.В. Кавардакова // Цитология и генетика. – 2008. – № 5. – С. 72-79.

4. Childhood and Adolescence lymphoid and Myeloid Leukemia / Ch. H.Pui, M. Schrappe, R. Ribeiro, C. Niemeyer // Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2004. – P. 118-145.

5. Gilliland D.G. Targeted therapies in myeloid leukemia. Acute leukemias XI. Prognostic factors and

treatment strategies / D.G. Gilliland // Ann. Hematol. – 2004. – Vol. 83, Suppl. 1. – P. 75-76.

6. Human Cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities / Eds D.E. Rooney, B.H. Czepulkovsky. – New York : Oxford Univer. Press, 1995. – 293 p.

7. Karyotype evolution: cytogenetics follow\_up study in children acute lymphoblastic leukemia / P. Meldipour, R. Mirfakhraie, M. Jahani, A.R. Meldipour // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2003. – Vol. 4, N 4. – P. 358-368.

8. Raimondi S.C. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia / S.C. Raimondi // Blood. – 1993. – Vol. 81, N 1. – P. 2237-2251.

**REFERENCES**

1. Vorsanova SG, Yurov YuB, Chernyshov VN. [Medical cytogenetics (manual)]. Moskow: Medpraktika-M; 2006. Russian.
2. Zerova-Lyubimova TE. [Cytogenetic researches of chromosomes of the person: methodical recommendations]. Kyiv; 2003. Ukrainian.
3. Andreeva SV, Drozdova VD, Ponochevnaya EV, Kavardakova NV. [Reorganizations of chromosome 9 in various hematologic neoplaziyakh]. Tsitologiya i genetika. 2008;5:72-79. Russian.
4. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and Adolescence lymphoid and Myeloid Leukemia. Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004;118-145.
5. Gilliland DG. Targeted therapies in myeloid leukemia. Acute leukemias XI. Prognostic factors and treatment strategies. Ann. Hematol. 2004;83(1): 75-76.
6. Human Cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities. Eds D.E. Rooney, B.H. Czepulkovsky. New York: Oxford Univ. press., 1995;293.
7. Meldipour P, Mirfakhraie R, Jahani M, Meldipour AR. Karyotype evolution: cytogenetics follow\_up study in children acute lymphoblastic leukemia. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2003;4:358-68.
8. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1993;81(1):2237-51.



УДК 618.19-006.6-06:577.215/.216

**В.М. Запорожан,  
В.В. Бубнов,  
В.Г. Марічереда,  
Ю.Ю. Петровський,  
Д.Ю. Андронов**

**ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ СТУПЕНЯ  
МЕТИЛЮВАННЯ ДНК ГЕНА DKK4  
ЯК ДІАГНОСТИЧНОГО КРИТЕРІЮ ПРИ  
АДЕНОКАРЦИНОМІ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Одеський національний медичний університет  
пров. Валіхівський, 2, Одеса, 65082, Україна  
Odessa National Medical University  
In. Valihovskyy, 2, Odessa, 65082, Ukraine  
e-mail: andronov\_d@bk.ru*

**Ключові слова:** метилювання ДНК, ген DKK4, CG сайт, аденокарцинома молочної залози.  
**Key words:** DNA methylation, DKK4 gene, CG site, breast adenocarcinoma

**Реферат.** Оценка информативности степени метилирования ДНК гена DKK4 как диагностического критерия при аденокарциноме молочной железы. Запорожан В.Н., Бубнов В.В., Марічереда В.Г., Петровський Ю.Ю., Андронов Д.Ю. Аномалии метилирования ДНК играют значительную роль в возникновении и развитии онкологических заболеваний. Целью данного исследования была оценка значимости количественного определения гиперметилирования первого экзона гена DKK4 в качестве биомаркера опухолевой трансформации эпителиальных клеток молочной железы больных аденокарциномой 2-3 стадии. Анализ метилирования был проведен методом количественного пиросеквенирования с использованием набора PSQ96MA фирмы Qiagen. Установлено, что содержание метилированной ДНК гена DKK4 в образцах ткани аденокарциномы молочной железы значительно выше, чем в образцах неизменной ткани молочной железы, взятых от этих же больных. Так содержание метилированной ДНК при раке молочной железы в среднем составило  $36,8 \pm 12,63$  процента, тогда как в образцах условно нормальной ткани молочной железы –  $19,37 \pm 7,1$  процента,  $p \leq 0,01$ . Из 23 образцов ткани аденокарциномы молочной железы высокий уровень содержания метилированной ДНК первого экзона гена DKK4 был выявлен в 20 образцах (86,96 %,  $p \leq 0,01$ ); в 3 образцах уровень метилированной ДНК был сопоставим с содержанием в образцах условно нормальной ткани.

**Abstract. Evaluation of informativeness of DNA methylation degree of DKK4 gene as a diagnostic criterion in breast adenocarcinoma. Zaporozhan V.N., Bubnov V.V., Marichereda V.G., Petrovsky Yu.Yu., Andronov D.Yu.** Abnormalities of DNA methylation play a significant role in initiation and progression of tumors. The aim of the study was the evaluation of the quantitative determination of hypermethylation of DKK4 gene first exon as a biomarker of the breast epithelial cells malignant transformation in patients with adenocarcinoma (2-3 stage). The analysis of DNA methylation was performed by quantitative pyrosequencing using the set PSQ96MA (Qiagen, USA). It was established that DKK4 methylated DNA content in breast adenocarcinoma tissue samples significantly exceeds the same indexes in the unchanged breast tissue taken from the same patients. The average methylated DNA level in conditions of breast cancer equals to  $36,8 \pm 12,63$  percents whereas the same normal breast indexes equal to  $19,37 \pm 7,1$  percents,  $p \leq 0,01$ . The increased content of methylated DNA in DKK4 gene first exon was revealed in 20 samples of breast adenocarcinoma tissues out of 23 (86.96%,  $P \leq 0,01$ ); in the rest 3 samples the investigated content of methylated DNA was comparable with the same index in the normal breast tissues.

Оцінка ролі метилювання в «мовчанні» генів і геномної нестабільності уважно вивчається протягом останніх років [1, 5]. Метилювання ДНК визнано фундаментальним епігенетичним механізмом, який необхідний для нормального ембріонального розвитку, регуляції поділу клітин, диференціювання, апоптозу [2, 5, 12]. При цьому неправильне гіпер- або гіпометилювання ДНК може призводити до низки генетичних захворювань, включаючи новоутворення [4]. Метилювання цитозину, за яким слідує гуанін (метилювання CpG), є найбільш широкодослідженою епігенетичною модифікацією в організмі людини [9, 11].

Метилювання цитозину в першому екзоні генів призводить до їх інактивації шляхом блокування транскрипції. При скринінгу клітинних ліній колоректального раку карцином була показана висока частота одночасного метилювання всіх генів сімейства SFRP [5]. Було також доведено, що втрата функції генів SFRP при їх метилюванні супроводжувалося активацією Wnt-сигнального шляху в клітинних лініях колоректального раку. Гени DKK-сімейства також є інгібіторами активації Wnt-регуляторного каскаду та гальмують ріст пухлин. Епігенетична інактивація цих генів призводить до активації пухлинного росту в експерименті [13, 14].

Вивчення ролі епігенетичної модифікації першого екзону гена DKK4 може бути цікава для оцінки можливості використання метилювання цього гена в діагностиці та прогнозі перебігу раку молочної залози.

Мета дослідження – оцінка значущості кількісного визначення гіперметилювання першого екзону гена DKK4 як біомаркера пухлинної трансформації епітеліальних клітин молочної залози.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До групи дослідження ввійшли 23 жінки, з підтвердженим діагнозом аденокарциноми молочної залози 2-3 стадії, які були комплексно обстежені відповідно до вимог діючих клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ Ук-

раїни (№ 582 від 15.12.2003 та № 676 від 31.12.2004). Обстеження проведено на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету. Всі жінки, які були включені в дослідження, дали інформовану згоду.

Дослідження метилювання генів DKK4 проводили на біопсійному матеріалі 23 зразків аденокарциноми молочної залози і 22 зразків незміненої тканини молочної залози від цих же хворих. Геномна ДНК була виділена за допомогою наборів GeneJET DNA Purification Kit (Thermo scientific, USA). Бісульфітна обробка геномної ДНК була виконана згідно з протоколом до набору EpiTect Bisulfite kit (Qiagen, Germany). Після бісульфітної обробки ДНК, що було виділене, проведена ампліфікація методом TouchDown ПЛП з HotStartTag DNA Polymerase. Для ампліфікації використовували набір Fermentas Maxima Hot Start PCR Master Mix PCR kit (Thermo scientific, USA) і 5 пкмоль специфічних праймерів:  $95^{\circ}\text{C} - 15$  хв., 10 циклів –  $95^{\circ}\text{C} - 30$  сек.,  $65^{\circ}\text{C} - 1$  хв., зі зниженням температури на 1 градус / цикл.; 40 циклів –  $94^{\circ}\text{C} - 30$  сек.,  $60^{\circ}\text{C} - 45$  сек.,  $72^{\circ}\text{C} - 45$  сек.;  $72^{\circ}\text{C} - 10$  хв.

Дизайн праймерів здійснювали за допомогою програми MethylPrimer Express v 1.0 (Applied Biosystems, USA).

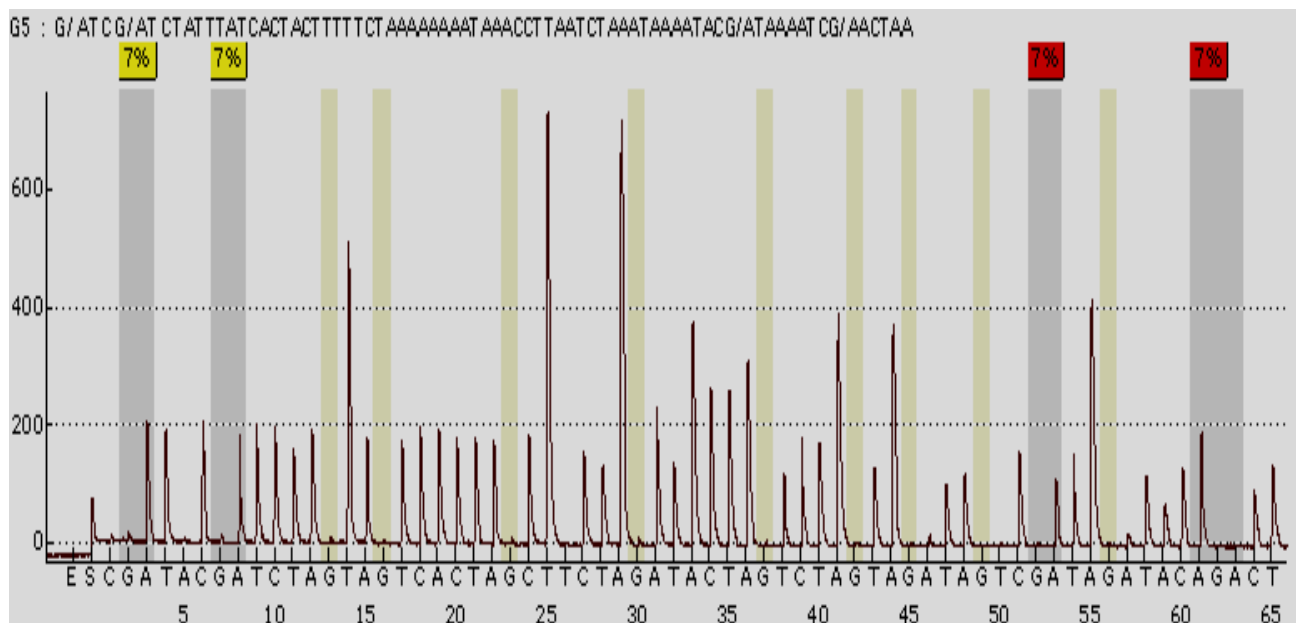
Аналіз метилювання було проведено методом кількісного піросеквенування з використанням набору PSQ96MA компанії Qiagen і 10 пкмоль специфічних праймерів, що секвенують до першого екзону гена DKK4 згідно з методикою (Qiagen, Germany). Кількісний аналіз метилювання проводили на піросеквенаторі PyroMark Q96 MD і PyroMark Q24 MDX за допомогою програми Pyro Q-CpG Software (Qiagen, Germany). Програма автоматично обчислює ступінь метилювання CpG сайтів у пробі та показує його у відсотках для кожного сайту метилювання. Дані були оброблені методами непараметричної статистики за Фрідманом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Вивчення епігенетичних механізмів регуляції розвитку, росту і старіння, а також порушення цих механізмів, що призводить до виникнення різних захворювань, у тому числі й онкологічних, відіграє велике значення в розумінні механізмів онкогенезу. Для оцінки можливості використання метилювання промотору гена DKK4 як діагностичного маркера було проведено вивчення вмісту метилованої ДНК цього гена в зразках тканини аденокарциноми й

умовно нормальної тканини молочної залози, що було взято від цих же хворих.

У першому екзоні гена DKK4 є чотири CG сайти, в яких метилюється цитозин у клітинах аденокарциноми молочної залози. На рисунках 1 і 2 представлені результати визначення рівня метилювання гена DKK4 методом піросеквенування. На рисунках, що представлені, показано вміст метилованої ДНК для кожного CG сайту гена DKK4 у зразку тканини аденокарциноми молочної залози і в умовно нормальної тканини.



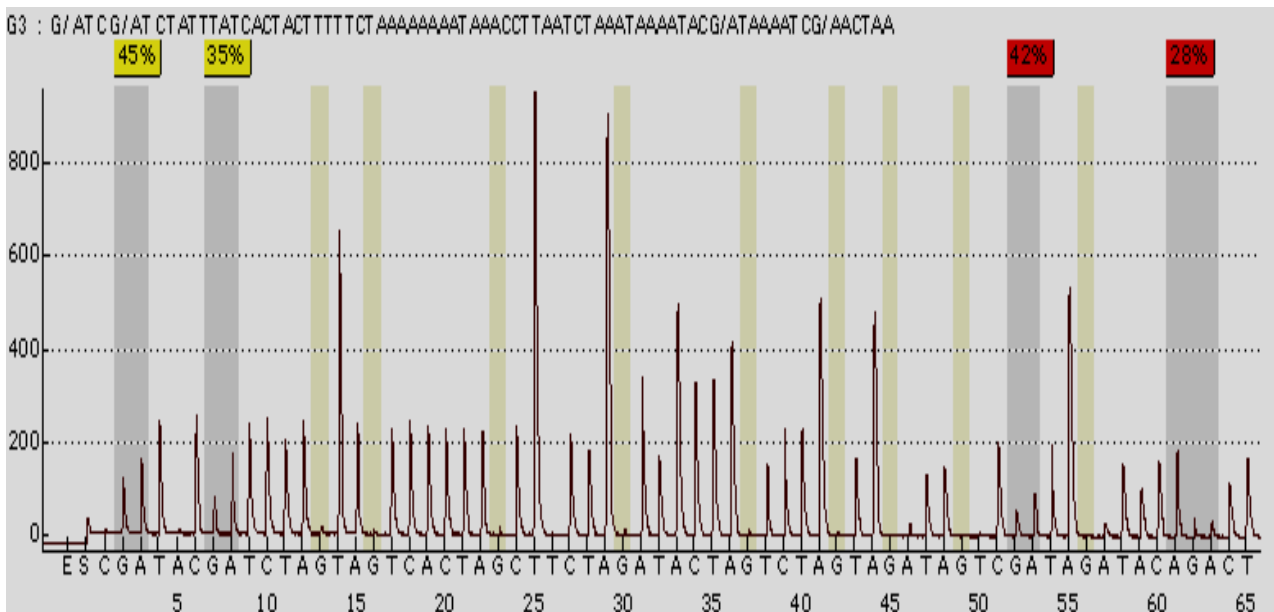
**Рис. 1. Вміст метильованих CG сайтів у першому екзоні гена DKK4 в зразку незміненої тканини молочної залози**

Примітка: відсоток метилованої ДНК в CG (або GT для комплементарного ланцюга) сайтів вказано зверху графіка

Вміст метилованої ДНК першого екзону гена DKK4 у зразках тканини аденокарциноми молочної залози значно вище, ніж у зразках незміненої тканини молочної залози, що було взято від цих же хворих. Так рівень метилованої ДНК у зразках аденокарциноми молочної залози в середньому становив  $36,8 \pm 12,63$  відсотка, тоді як у зразках умовно нормальної тканини молочної залози – становив  $19,37 \pm 7,1$  відсотка, з достовірністю  $p \leq 0,01$ . Із 23 зразків тканини аденокарциноми молочної залози високий рівень вмісту метилованої ДНК першого екзону гена DKK4 було виявлено в 20 зразках (86,96%,  $p \leq 0,01$ ); у 3 зразках рівень метилованої ДНК був порівняний зі вмістом у зразках умовно нормальної тканини.

Низький рівень вмісту метилованої ДНК гена DKK4 було виявлено в 21 зразку незміненої тканини молочної залози, у двох зразках із 23 – вміст метилованої ДНК було порівняно з таким, що і в зразках тканини аденокарциноми (34 і 35%).

На рисунку 3 наведено усереднений аналіз порівняння вмісту метилованої ДНК гена DKK4 у зразках аденокарциноми та тканини молочної залози, що незмінена. Чутливість і специфічність кількісної оцінки вмісту метилованої ДНК гена DKK4 аденокарциноми молочної залози, що було розраховано за допомогою програми MedCalc, становила 86,9% і 91,3% відповідно.

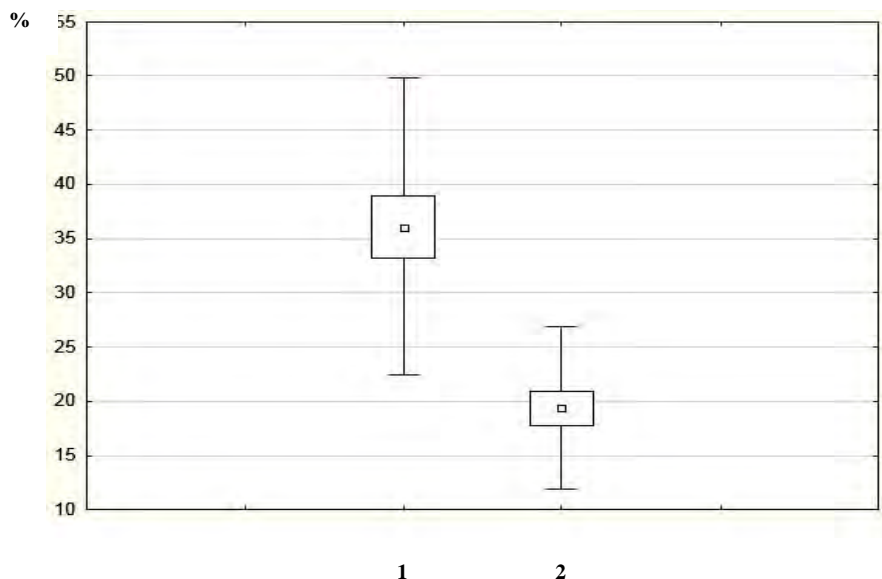


**Рис. 2. Вміст метильованих CG сайтів у першому екзоні гена DKK4 у зразку тканини аденокарциноми молочної залози**

Примітка: відсоток метилованої ДНК в CG (або GT для комплементарного ланцюга) сайтів вказано зверху графіка

Wnt/beta-catenin клітинний регуляторний шлях є необхідним для нормального ембріонального розвитку й диференціювання клітин. Аберантна активація цього шляху призводить до блокування апоптозу, диференціювання клітин, підвищенню мітотичного індексу [11, 13]. Функціонування Wnt шляху пов'язано з ключовим ефектором – бета-катеніном. У неактивному стані цитоплазматичний бета-катенін піддається фосфорилуванню та подальшій деградації в протеосомах. Активація Wnt регуляторного шляху пов'язана із взаємодією чинників зростання Wnt з

мембранним рецептором (сімейство Frizzled рецепторів), перешкоджаючи тим самим деградації бета-катеніну. Транслокація останнього в ядро та взаємодія з транскрипційними факторами призводить до активації генів мішеней, функція яких пов'язана з активацією проліферації (Cycline, C-myc та ін.). Гени DKK1, 2,3,4, WIF1 запобігають індукції сигналізації, впливаючи на Frizzled рецептори і LRP5-6 ко-рецептор, і є інгібіторами Wnt/beta-catenin клітинного регуляторного шляху [3, 10].



**Рис. 3. Усереднений аналіз порівняння вмісту метилованої ДНК за CG сайтами у першому екзоні гена DKK4 у зразках тканини аденокарциноми молочної залози (1) та нормальної тканини молочної залози (2)**

Оскільки ген DKK4 є інгібітором Wnt регуляторного клітинного шляху, який бере участь у регуляції проліферації і пухлинному рості, то метилювання гена DKK4 може призводити до інгібування його функції, тим самим сприяючи активації проліферації і росту пухлини [7, 8, 12].

## ВИСНОВКИ

1. При кількісній оцінці вмісту метилюваної ДНК за CG сайтами першого екзону гена DKK4 було виявлено високий вміст метилюваної ДНК у зразках тканини аденокарциноми молочної залози ( $36,8 \pm 2,63\%$ ), яке було значно вище, ніж у незмінній тканині молочної залози, взятій від цих же хворих ( $19,87 \pm 1,47\%$ ,  $p \leq 0,001$ )

2. Чутливість кількісного визначення вмісту метилюваної ДНК гена DKK4, що було розраховано за допомогою програми MedCalc, становить 86,9%, а специфічність – 91,3%, що дозволяє рекомендувати його як біомаркер для ранньої діагностики аденокарциноми молочної залози.

3. Метод піросеквенування, запропонований для аналізу метилювання першого екзону гена DKK4, є швидким, надійним і високоспецифічним методом, що дозволяє кількісно визначити вміст метилюваної ДНК у зразках тканини молочної залози.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Correction of PCR-bias in quantitative DNA methylation studies by means of cubic polynomial regression / E.A. Moskalev, M.G. Zavgorodnij, S.P. Majorova [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 2011. — Vol. 39.— e77.

2. Dapper 1 antagonizes Wnt signaling by promoting dishevelled degradation / L. Zhang, X. Gao, J. Wen, Y. Ning [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2006. - Vol. 281. - P. 8607-8612.

3. Deletions of chromosome 8p and loss of SFRP1 expression are progression markers of papillary bladder cancer / R. Stoehr, C. Wissmann, H. Suzuki [et al.] // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84. — P. 465–478.

4. DNA hypermethylation accompanied by transcriptional repression in follicular lymphoma / L.B. Bennett, J.L. Schnabel, J.M. Kelchen [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2009.— Vol. 48.— P. 828–841.

5. Epigenetic inactivation of the Wnt antagonist DICKKOPF-1 (DKK-1) gene in human colorectal cancer / O. Aguilera, M.F. Fraga, E.Ballestar [et al.] // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25. — P. 4116–4121.

6. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer / H. Suzuki, D.N. Watkins, K.W. Jair [et al.] // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36. — P. 417–422.

7. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes and constitutive activation of Wnt signaling in gastric cancer / M. Nojima, H. Suzuki, M. Toyota [et al.] // *Oncogene.* — 2007. — Vol. 26. — P. 4699–4713.

8. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer / H. Suzuki, M. Toyota, H. Caraway [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 98. — P. 1147–1156.

9. HDPR1, a novel inhibitor of the WNT/beta-catenin signaling, is frequently downregulated in hepatocellular carcinoma: involvement of methylation-mediated gene silencing / T.O. Yau, C.Y. Chan, K.L. Chan, [et al.] // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24. — P. 1607–1614.

10. Loss of SFRP1 is associated with breast cancer progression and poor prognosis in early stage tumors / E. Klopocki, G. Kristiansen, P.J. Wild [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 641–649.

11. Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators / C. Niehrs // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25. — P. 7469–7481.

12. Polakis P. Wnt signaling and cancer / P. Polakis // *Genes Dev.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1837–1851.

13. Kawano Y. Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway / Y. Kawano, R. Kypta // *J. Cell Sci.* — 2003. — Vol. 116. — P. 2627–2634.

14. Small molecule inhibitors of Wnt/beta-catenin/lef-1 signaling induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro and in vivo / R.K. Gandhirajan, P.A. Staib, K. Minke [et al.] // *Neoplasia.* — 2010. — N 12. — P. 326–335.

## REFERENCES

1. Moskalev EA, Zavgorodnij MG, Majorova SP, Vorobjev IA, Jandaghi P, Bure IV, Hoheisel JD. Correction of PCR-bias in quantitative DNA methylation studies by means of cubic polynomial regression. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:e77.

2. Zhang L, Gao X, Wen J, Ning Y, Chen YG. Dapper 1 antagonizes Wnt signaling by promoting dishevelled degradation. *J Biol Chem.* 2006;281:8607–12.

3. Stoehr R, Wissmann C, Suzuki H. et al. Deletions of chromosome 8p and loss of SFRP1 expression are progression markers of papillary bladder cancer. *Lab. Invest.* 2004;84:465–78.

4. Bennett LB, Schnabel JL, Kelchen JM, Taylor KH, Guo J, Arthur GL, Papageorgio CN, Shi H, Caldwell CW. DNA hypermethylation accompanied by transcriptional repression in follicular lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009;48:828–41.

5. Aguilera O, Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Herranz M, Espada J, García JM, Muñoz A, Esteller M, González-Sancho JM. Epigenetic inactivation of the Wnt antagonist DICKKOPF-1 (DKK-1) gene in human colorectal cancer. *Oncogene.* 2006;25:4116–21.

6. Suzuki H, Watkins DN, Jair KW. et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nat. Genet.* 2004;36:417–22.
7. Nojima M, Suzuki H, Toyota M. et al. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes and constitutive activation of Wnt signaling in gastric cancer. *Oncogene.* 2007;26:4699–713.
8. Suzuki H, Toyota M, Caraway H. et al. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2008;98:1147–56.
9. Yau TO, Chan CY, Chan KL, Lee MF, Wong CM, Fan ST, Ng IO. HDPR1, a novel inhibitor of the WNT/beta-catenin signaling, is frequently downregulated in hepatocellular carcinoma: involvement of methylation-mediated gene silencing. *Oncogene.* 2005;24:1607–14.
10. Klopocki E, Kristiansen G, Wild PJ. et al. Loss of SFRP1 is associated with breast cancer progression and poor prognosis in early stage tumors. *Int. J. Oncol.* 2004;25:641–9.
11. Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene.* 2006;25:7469–81.
12. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev.* 2000;14:1837–51.
13. Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway. *J. Cell Sci.* 2003;116:2627–34.
14. Gandhirajan RK, Staib PA, Minke K, Gehrke I, Plickert G, Schlösser A, Schmitt EK, Hallek M, Kreuzer KA. Small molecule inhibitors of Wnt/beta-catenin/lef-1 signaling induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro and in vivo. *Neoplasia.* 2010;12:326–35.



УДК 618.14:616-006.36-089:612.6

**В.О. Потапов,  
Ю.В. Донська,  
М.В. Медведєв**

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства і гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: medvedev.mv@gmail.com*

**Ключові слова:** лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, консервативна міомектомія, органозберігаюче лікування, агоністи ГнРГ, КОК

**Key words:** uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, myomectomy, conservative treatment, GnRH agonists, OCPs

**Реферат.** Современные подходы к лечению гиперплазии эндометрия у женщин с лейомиомой матки. Потапов В.А., Донська Ю.В., Медведєв М.В. В исследовании принимало участие 155 женщин, из них 30 практически здоровых женщин составили контрольную группу. 125 женщин с лейомиомой матки и гиперплазией эндометрия составили основные группы. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ совместно с КОК после консервативной миомэктомии. Методики сравнения включали монотерапию а-ГнРГ, гестагены (дидрогестерон) либо КОК. Проведенное лечение с использованием различных медикаментозных схем терапии гиперплазии эндометрия после миомэктомии убедительно продемонстрировало достоверно большую эффективность комбинации а-ГнРГ с КОК в отношении снижения частоты симптомов этих заболеваний, выразительности менструальной кровопотери и повышения качества жизни в весь период наблюдения. Большая эффективность применения комбинации КОК и а-ГнРГ, по нашему мнению, связана с большей степенью супрессии пролиферации и ангиогенеза как за счет локального воздействия (КОК), так и на системном уровне (а-ГнРГ). Таким образом, предложенный метод адьювантной терапии после миомэктомии для женщин с сопутствующей гиперплазией эндометрия имеет значительные клинические преимущества с минимальным воздействием на минеральную плотность костной ткани и другие климактерические проявления, вызванные монотерапией а-ГнРГ.

**Abstract. Current approaches to the treatment of endometrial hyperplasia in women with uterine leiomyoma. Potapov V.A., Donskaya Yu.V., Medvediev M.V.** The study involved 155 women, of which 30 healthy women were in the control group. 125 women with uterine leiomyomas and endometrial hyperplasia constituted the main groups. In all women with uterine leiomyoma myomectomy was performed. Further treatment included randomized study of a new regimen of GnRH agonists together with COCs after myomectomy using comparison techniques: monotherapy with a-GnRH, progestins (dydrogesterone) or COCs. The treatment using different medication regimens of endometrial hyperplasia after myomectomy convincingly demonstrated significantly greater efficacy of GnRH-a and COCs combination in reducing frequency of symptoms of these diseases, volume of menstrual blood loss and improvement quality of life through the entire observation period. Greater efficacy of COCs and a-GnRH combination, to our opinion, is associated with a greater degree of suppression of cell proliferation and angiogenesis as a result of local (COCs), and systemic effects (a-GnRH). Thus, the proposed method of adjuvant therapy after myomectomy for women with associated endometrial hyperplasia has significant clinical benefits with minimal impact on bone mineral density and other menopausal signs caused by a-GnRH monotherapy.

Репродуктивне здоров'я жінок є одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини. Одним із факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є лейоміома матки (ЛМ) – найбільш поширена пухлина жіночої репродуктивної системи, яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [1, 3].

У кожній другій хворій з ЛМ спостерігаються гіперпластичні процеси ендометрія (ГЕ). На сьогоднішній золотим стандартом терапії гіперпластичних процесів ендометрія вважається призначення препаратів групи гестагенів. Однак застосування гестагенів, необхідне для досягнення та підтримки лікувального ефекту ГЕ, часто обмежене з урахуванням сучасної концепції патогенезу ЛМ як гормонозалежного захворювання з домінуючим негативним впливом прогестерону, у зв'язку з чим доводиться зіштовхуватися з рецидивами лейоміоми. Цим можна пояснити відсутність обґрунтованих рекомендацій щодо вибору лікувального засобу, дозування, оптимальної трива-

лості його застосування при лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з лейоміомою матки, які бажають зберегти репродуктивну функцію [4, 6].

Метою дослідження було удосконалення терапії гіперплазії ендометрія у жінок з лейоміомою матки.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У клінічному дослідженні брало участь 155 соматично здорових жінок репродуктивного віку. Контрольну групу (КГ) склали 30 здорових жінок репродуктивного віку. До основних груп увійшли 125 жінок із симптомною ЛМ та ГЕ (проста або комплексна без атипії). Всім жінкам основних груп на першому етапі була виконана консервативна міомектомія. Групу I склали 30 жінок з ЛМ та ГЕ, які отримували традиційне лікування в післяопераційному періоді згідно з клінічним протоколом «Гіперплазія ендометрія», а саме дідрогестерон 10 мг х 2 рази на добу з 5 по 25 день менструального циклу (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл жінок на групи**

Групи	Кількість хворих	Характеристика груп
КГ	30	Здорові жінки
Група I	30	Жінки з ЛМ та ГЕ, гестаген
Група II	30	Жінки з ЛМ та ГЕ, а-ГнРГ
Група III	30	Жінки з ЛМ та ГЕ, КОК
Група IV	35	Жінки з ЛМ та ГЕ, а-ГнРГ+КОК

Групу II склали 30 жінок з ГЕ та ЛМ, які отримували агоніст гонадотропін-релізінг гормону (а-ГнРГ), а саме лейпролід ацетат 3,75 мг п/ш через кожні 28 діб. Групу III склали 30 жінок з ГЕ та ЛМ, які отримували мікродозований ораль-

ний контрацептив (КОК), що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 75 мкг гестодену у кожній капсулі в безперервному режимі. Групу IV склали 35 жінок з ГЕ та ЛМ, які отримували КОК, що містить 20 мкг етинілестрадіолу та 75 мкг гестодену в



безперервному режимі та одночасно а-ГнРГ лейпроліду ацетат 3,75 мг п/ш через кожні 28 діб.

Тривалість лікування становила 6 місяців, після чого проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) та біопсія ендометрія. Подальше спостереження з УЗД проводилось через 12 місяців після оперативного лікування і надалі щорічно.

По завершенні 6-місячного курсу лікування рекомендувався подальший прийом КОК з метою профілактики рецидивування ГЕ та ЛМ. Тривалість застосування КОК становила 3 місяці та довше при бажанні пацієнтки мати контрацепцію.

Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, виконано УЗД органів малого тазу. Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. У разі настання вагітності відстежувався її перебіг та наслідки.

З метою оцінки якості життя використовували шкалу UFS-QOL, яка була розроблена для цієї категорії жінок Spies J.V. et al. (2002) [7] і перекладена українською мовою та адаптована авторами. З метою оцінки ступеня крововтрати була використана модифікована візуальна шкала оцінки крововтрати РВАС, запропонована Higham et al. (1990) [5]. Об'єм крововтрати, відповідний діагнозу менорагія, встановлено 100 балів, що для зручності прирівнювалось 100 мл. Пацієнтки заповнювали анкети напередодні

оперативного втручання та під час кожного контрольного візиту.

Отримані дані оброблялися за допомогою програми Statistica (версія 6.1; Statsoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості  $p < 0,05$ . Для порівняння досліджуваних груп використовувалися параметричні та непараметричні критерії залежно від нормальності розподілу [2].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив  $29,7 \pm 4,3$  місяця. Мінімальний термін – 12 місяців, максимальний – 36 місяців. Клінічні групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно між собою за віком, індексом маси тіла та тривалістю періоду спостереження ( $p > 0,05$ ).

При оцінці результатів міомектомії за основними інтраопераційними характеристиками: тривалість втручання, середня маса видалених вузлів, середній діаметр домінантного вузла та інтраопераційною крововтратою (табл. 2) не було знайдено статистично значущої різниці між інтраопераційними показниками груп, що досліджувались ( $p > 0,05$ ). Крім того, не було вірогідної різниці за такими параметрами, що не вказані в таблиці через невелику частоту: кількість гемотрансфузій, тромбоемболічних, септичних та інших загальнохірургічних ускладнень. Отже, усі відмінності поміж групами, які будуть висвітлені у подальшому, були за рахунок післяопераційного медикаментозного лікування.

Таблиця 2

### Характеристики досліджуваних груп під час виконання міомектомії

Параметр	КГ (n=30)	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)	IV (n=35)
Тривалість втручання, хв. (M±m)	-	53,2±2,3	55,1±2,4	52,1±4,2	54,0±4,6
Середня маса видалених вузлів, г (M±m)	-	101±5,3	96±5,3	102±6,9	107±5,9
Середня кількість видалених вузлів у однієї жінки (M±m)	-	2,7±0,5	3,1±0,2	3,2±0,2	3,3±0,2
Середній діаметр домінантного вузла, см (M±m)	-	4,2±0,4	4,2±0,3	4,0±0,5	3,9±0,6
Крововтрата, мл (M±m)	-	79,5±8,4	83,4±6,7	84,3±9,5	84,8±9,3

Примітка. Вірогідної різниці поміж групами при  $p < 0,05$  не виявлено.

Напередодні інвазивного лікування було проведено аналіз розповсюдженості основних симптомів лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія. Було встановлено, що поширеність геморагічного, больового та симптомів стиснення

суміжних органів перевищувала в основних групах показник контрольної групи в 3,6 разу ( $p < 0,05$ ). Статистично значущої різниці поміж основними групами, що досліджувались, виявлено не було напередодні лікування ( $p > 0,05$ ).

При оцінці короткотривалих результатів лікування поєднання ЛМ з ГЕ (табл. 3) було виявлено відмінності поміж групами, що досліджувались. Так, групи, де використовувались а-

ГнРГ та комбінація а-ГнРГ з КОК в цілому, мали меншу кількість жінок з основними симптомами гіперпроліферативних захворювань, але ці відмінності не були вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3

**Клінічні симптоми лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія через три місяці після інвазивного лікування, абс. ч. (%)**

Симптом	КГ (n=30)	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)	IV (n=35)
Геморагічний синдром	-	2 (6,7)	-	2 (6,7)	-
Больовий синдром	-	5 (16,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	-
Стиснення суміжних органів	-	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-
Безсимптомний перебіг	30 (100,0)	25 (83,3)	28 (93,3)	26 (86,7)	35 (100,0)

Примітка. Вірогідної різниці поміж групами при  $p < 0,05$  не виявлено.

При оцінці довготривалих результатів лікування поєднання ЛМ з ГЕ (табл. 4) було виявлено статистично значущі відмінності поміж групами залежно від післяопераційного лікування, що застосовувалось. Так, групи, де використовувались а-ГнРГ та комбінація а-ГнРГ з КОК, мали вірогідно меншу кількість жінок з основними симптомами гіперпроліферативних захворювань, такими як: больовий та гемо-

рагічний синдром ( $p < 0,05$ ). Також у жінок, у лікуванні яких використовувався гозерелін, була вірогідно більша частота безсимптомних жінок ( $p < 0,05$ ). Причому група IV, де використовувалась комбінація а-ГнРГ та КОК, за частотою основних симптомів не відрізнялася від контрольної групи, що свідчить про найвищу ефективність запропонованої схеми лікування порівняно з іншими методиками.

Таблиця 4

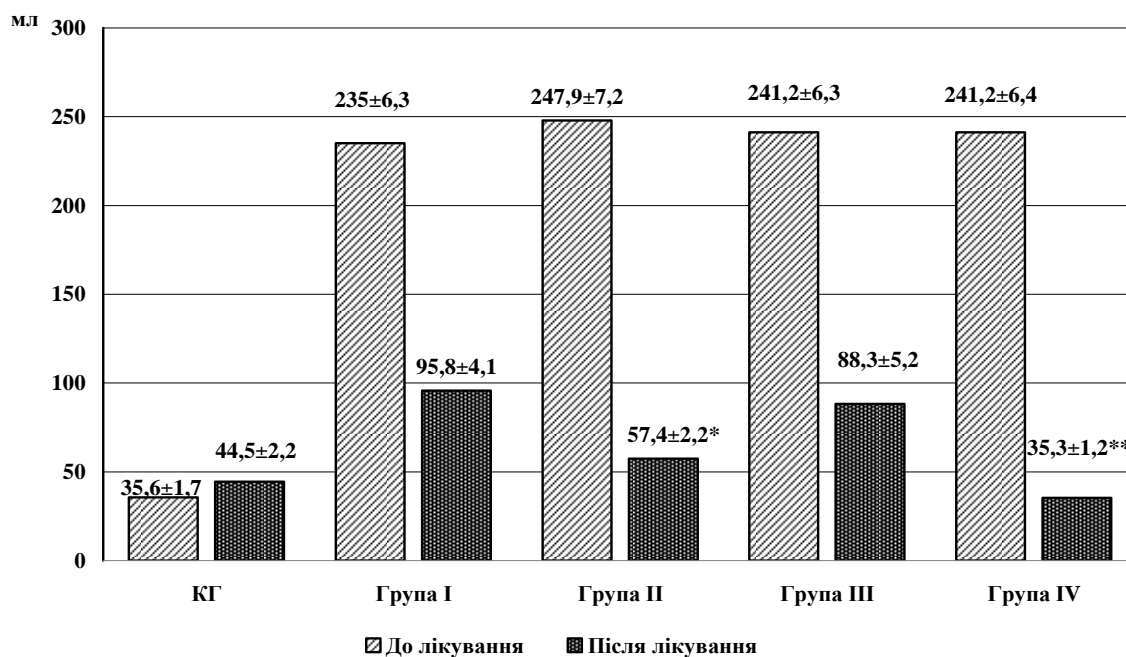
**Клінічні симптоми лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія через два роки та більше після інвазивного лікування, абс. ч. (%)**

Симптом	КГ (n=30)	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)	IV (n=35)
Геморагічний синдром	1* (3,3)	8 (26,7)	4† (13,3)	9 (30,0)	2* (5,7)
Больовий синдром	2* (6,7)	7 (23,3)	4†(13,3)	6 (20,0)	2* (5,7)
Стиснення суміжних органів	-	5 (16,7)	3 (10,0)	5 (16,7)	2* (5,7)
Безсимптомний перебіг	28* (93,3)	17 (56,7)	23† (76,7)	16 (53,3)	32* (91,4)

Примітки: 1. \* – відмінність з групами I, II, III вірогідна при  $p < 0,05$ ; 2. † – відмінність з групами I та III вірогідна при  $p < 0,05$ .

Групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно за рівнем менструальної крововтрати напередодні інвазивного та медикаментозного лікування (рис. 1). Але наприкінці спостереження різниця поміж групами набула істотної відмінності. Найгірші показники були у групах I та III, які були вірогідно більшими, ніж у групах II, IV та контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Найнижчий

рівень менструальної крововтрати за шкалою РВАС спостерігався у групі IV, жінкам якої призначалося комбіноване лікування. Причому цей показник дорівнював показнику контрольної групи, що свідчить про високу короткотривалу та довготривалу ефективність комбінації КОК та а-ГнРГ.



Примітки: \* – відмінність з групами I та III вірогідна при  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінність з групами I, II та III вірогідна при  $p < 0,05$ .

**Рис. 1.** Менструальна крововтрата за даними анкетування РВАС у період спостереження

Всі досліджувані групи напередодні лікування характеризувалися низьким показником якості життя, який був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці поміж основними групами, що вивчалися, виявлено не було (рис. 2).

Наприкінці періоду спостереження в усіх групах відзначено покращення якості життя за шкалою UFS-QOL. Але єдина група, що не відрізнялася статистично значущо ( $p < 0,05$ ) від КГ та групи III та вірогідно перевищувала показники решти основних груп, була група IV. Це вказує на найкращу довготривалу ефективність комбінованої реабілітаційної терапії КОК з а-ГнРГ.

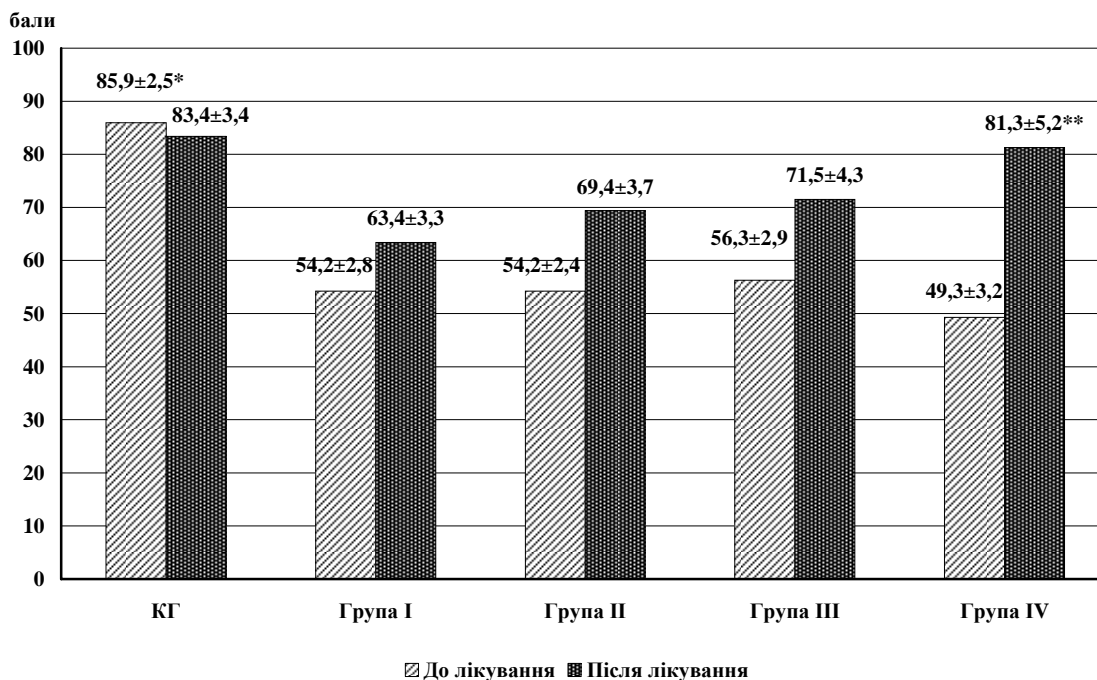
Отже, до лікування всі основні групи характеризувалися досить високою поширеністю симптомів ЛМ та ГЕ, перш за все геморагічного та больового, перевищуючи їх поширеність у КГ в 3,6 разу; високим рівнем менструальної крововтрати (в середньому  $241,3 \pm 11,2$  мл) та низь-

кою якістю життя – у середньому  $53,5 \pm 2,6$  бала, що було в 1,6 разу менше, ніж у здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

Проведене лікування з використанням різних медикаментозних схем терапії гіперплазії ендометрія після міомектомії переконливо продемонструвало вірогідно більшу ефективність комбінації а-ГнРГ з КОК у відношенні зниження частоти симптомів цих захворювань, виразності менструальної крововтрати та підвищення якості життя у весь період спостереження. Так, відсоток безсимптомних жінок у групі IV наприкінці періоду спостереження перевищував відсоток у групі I в 1,6 разу, у групі II – в 1,2 разу, у групі III – в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ). Середня менструальна крововтрата наприкінці періоду спостереження була меншою у жінок IV групи у 2,7, ніж у групі I; у 1,6 разу, ніж у групі II, та 2,5 разу, ніж у групі III ( $p < 0,05$ ). Оцінка якості життя за шкалою UFS-QOL наприкінці спостереження була найвищою у

жінок IV групи порівняно з даними інших основних груп та не відрізнялася статистично значущо від показника КГ ( $p > 0,05$ ). Так, якість життя в IV групі була вищою в 1,14 разу, ніж у

групі III ( $p > 0,05$ ); в 1,17 разу вищою, ніж у групі II ( $p < 0,05$ ), та в 1,28 разу вищою, ніж у групі I ( $p < 0,05$ ).



Примітки: \* - відмінність з іншими групами «до лікування» вірогідна при  $p < 0,05$ ; \*\* - відмінність з іншими групами «наприкінці спостереження», окрім групи III та КГ, вірогідна при  $p < 0,05$ .

**Рис. 2. Якість життя у жінок до лікування та наприкінці періоду спостереження**

Більша ефективність застосування комбінації КОК та а-ГнРГ, на нашу думку, пов'язана з більшим ступенем супресії процесів проліферації та ангиогенезу як за рахунок локального впливу (КОК), так і на системному рівні (а-ГнРГ).

### ПІДСУМОК

Лейоміома матки та гіперплазія ендометрія є гормонозалежними захворюваннями матки, які дуже часто виявляються разом у випадках, коли планується інвазивне органозберігаюче лікування ЛМ. Однією з проблем, з якою зіштовхуються лікарі акушери-гінекологи, є висока частота рецидивів як ЛМ, так і ГЕ та повернення симптомів цих захворювань після консерва-

тивної міомектомії. Таким чином, запропонований метод ад'ювантної терапії після міомектомії жінкам з поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія має суттєві клінічні переваги при мінімальному впливі на мінеральну щільність кісток та інші менопаузальні прояви гіпогормонемії, зумовленої монотерапією а-ГнРГ. Ефективність запропонованого методу лікування, на думку авторів, пов'язаний із впливом як на центральну, так і на периферійну ланки патогенезу цих захворювань, що знайшло своє відображення у довготривалому контролі симптомів ЛМ та ГЕ.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України. — 2008. - № 9. — С. 58-59, 61.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

3. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — Т. 25, № 1. — С. 123-129.
4. Bochkareva N.V. Co-occurrence of hyperplasia, endometrial carcinoma and uterine myoma: role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen

metabolism / N.V. Bochkareva, L.A. Kolomiets, I.V. Kondakova // *Vopr. Onkol.* — 2005. — Vol. 51, N 4. — P. 427-433.

5. Higham J.M. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / J.M. Higham, P.M.S. O'Brien, R.W. Shaw // *Obstetrics & Gynaecology.* — 1990. — Vol. 97, N 8. — P. 734.

6. Rodriguez M.I. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications / M.I. Rodriguez, M. Warden,

P.D. Darney // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — Epub 2009/12/25. doi: S0002-9378(09)02001-8[pii]0.1016/j.ajog.2009.10.863. PubMed PMID: 20031112.

7. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata / J.B. Spies, K. Coyne, N.G. Guaou, [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* — 2002. — Vol. 99, N 2. — P. 290–300.

## REFERENCES

1. Kaminsky VV, Markin LB, Zhuk SI. [Saving reproductive health of women - basis of a healthy nation]. *Zdorovie Ukraini.* 2008(9);58-9:61. Ukrainian.

2. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data]. *Moscov. Media Sphera.* 2002;312. Russian.

3. Tatarchuk TF, Kosey NV, Mogilevsky DM, Sukhorebraya EI, Shakalo IN. [Modern aspects of conserving therapy of uterine leiomyoma]. *Reproduktivnoe zdorovie zhenshiny.* 2006;25(1):123-9. Russian.

4. Bochkareva NV, Kolomiets LA, Kondakova IV. [Co-occurrence of hyperplasia, endometrial carcinoma and uterine myoma: role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen metabolism]. *Voprosy onkologii.* 2005;51(4):427-33. PubMed PMID: 16308973.

5. Higham JM, O'Brien, PMS, Shaw, RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1990;97(8):734.

6. Rodriguez MI, Warden M, Darney PD. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications. *American journal of obstetrics and gynecology;* 2009. Epub 2009/12/25. doi: S0002-9378(09)02001-8[pii]0.1016/j.ajog.2009.10.863. PubMed PMID: 20031112.

7. Spies JB, Coyne K, Guaou NG, Boyle D Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;99(2):290–300.



УДК 618.19-006.04-076-036.1

**М.Х. Ель Хажж,  
І.М. Бондаренко,  
О.І. Асєєв,  
І.С. Шпонька,  
В.Ф. Завізіон,  
А.С. Скляр,  
Л.М. Вініченко,  
М.І. Ходжуж,  
А.В. Куник,  
М.В. Артеменко**

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ПІДТИПІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра онкології та медичної радіології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)  
вул. Дзержинського, 9, 49044, Дніпропетровськ, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of oncology and medical radiology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: emh2@rambler.ru

**Ключові слова:** рак молочної залози, імуногістохімічний підтип, діагностика, клінічний перебіг, загальна виживаність

**Key words:** breast cancer, immunohistochemical status, diagnostics, clinical progression, overall survival

**Реферат. Особенности диагностики и клинического течения разных иммуногистохимических подтипов рака молочной железы. Ель Хажж М.Х., Бондаренко И.М., Асеев О.И., Шпонька И.С., Завизион В.Ф., Скляр А.С., Виниченко Л.М., Ходжуж М.И., Куник А.В., Артеменко М.В.** Современные мировые рекомендации в онкологии рассматривают лечение различных форм рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Основными показателями агрессивности злокачественных опухолей молочной железы являются стероидные рецепторы, рецепторы эпидермального фактора роста, p53, индекс пролиферативной активности Ki-67 и другие. Материалом для данного исследования послужило ретроспективное изучение стандартного набора иммуногистохимических маркеров при РМЖ (рецепторы эстрогенов, прогестерона, эпидермального фактора роста 2-го типа) у 8171 пациентки. По данным иммуногистохимического статуса было выделено 4 подгруппы больных - люминальный А, люминальный В, тройной негативный и HER2-неи положительный подтипы опухолей. У 491 больной раком молочной железы были изучены общая и безрецидивная выживаемость и сопоставлены клинические данные и данные иммуногистохимических исследований. На основании исследования было определено, что на ранних стадиях заболевания (1-2) чаще диагностируется люминальный А подтип рака. На поздних стадиях чаще встречается HER2-неи положительным РМЖ. При этом, больные с люминальным А подтипом рака имеют лучшие показатели общей выживаемости (ОВ) ( $32,91 \pm 2,33$  мес), а худшая ОВ обнаружена у больных с HER2-неи положительным РМЖ ( $22,58 \pm 1,28$  мес). Полученные данные определяют HER2-неи положительный подтип как наиболее агрессивный тип рака молочной железы, а люминальный А подтип - как наименее агрессивный.

**Abstract. Peculiarities of diagnostics and clinical course of different immunohistochemical subtypes of breast cancer. El Khazhzh M.Kh., Bondarenko I.M., Aseyev O.I., Shponka I.S., Zavizion V.F., Sklyar A.S., Vinichenko L.M., Khodzhuzh M.I., Kunik A.V., Artemenko M.V.** Modern global guidelines in oncology consider treatment of various forms of breast cancer according to molecular tumor subtype. Steroid receptors, epidermal growth factor receptors, p53, Ki67 proliferative activity index and others are the key indicators of aggressiveness of malignant breast tumors. The material for this study was the retrospective study of the standard set of breast cancer immunohistochemical markers (estrogen receptors, progesterone, epidermal growth factor type 2) in 8171 patients. 4 groups of patients - luminal A, luminal B, triple negative and HER2-neu positive subtypes of tumors were identified according to immunohistochemical status. We analyzed overall survival without relapse in 491 patients with breast cancer, clinical data and data of immunohistochemical studies were matched. Based on the investigation it was determined that in the early stages of the disease (1-2) luminal A subtype of cancer is often diagnosed. In the late stages the most common subtype is HER2-neu positive breast cancer. Herewith, patients with luminal A subtype of cancer have the best performance of the overall survival (OS) ( $32,91 \pm 2,33$  months), and the worst results were found in patients with HER2 - neu positive breast cancer ( $22,58 \pm 1,28$  months). The data obtained determine HER2 - neu positive subtype as the most aggressive type of breast cancer, and the luminal A subtype – as the least aggressive one.

Рак молочної залози (РМЗ) у структурі захворюваності та смертності від злоякісних захворювань у жінок в Україні, а також країнах Європи та Америки, посідає перше місце. Кількість нових випадків захворювання в світі перевищує 1 млн на рік [6]. Статистичні дані останніх років свідчать про те, що в економічно розвинених країнах щорічно спостерігається неухильне зростання захворюваності та смертності від раку цієї локалізації, за останні тридцять років частота випадків раку молочної залози збільшилася більше ніж на 20% [8].

Мінімальні клінічні рекомендації Європейського союзу медичної онкології ESMO розглядають лікування різних форм раку молочної залози залежно від молекулярного підтипу [2]. Вибір між хімотерапією і гормонотерапією повинен ґрунтуватися на інформації про стандартні прогностичні фактори (рівень ER, PR, Her-2/neu, Ki -67) [2, 4, 6, 7, 10].

Незважаючи на вражаючі успіхи ад'ювантної терапії раннього раку молочної залози, майже 50% пацієнок, у яких були діагностовано міс-

цево-поширену хворобу, матимуть рецидив у найближчі 5 років [5, 11]. Особливості розвитку кожної окремої пухлини зумовлені багатьма факторами, в тому числі й імуногістохімічними (ІГХ) показниками біологічної активності [2, 6, 7, 10, 11]. Основними показниками агресивності злоякісних пухлин молочної залози є рецептори естрогенів і прогестерону, рецептори епідермального фактора росту, індекс проліферативної активності Ki67 та інші [1, 13]. Вивчення експресії стероїдних рецепторів і Her2/neu статусу набуло широкого поширення і вважається мінімальним обсягом ІГХ дослідження, яке істотно впливає на вибір тактики лікування [2, 3, 9, 12].

Метою дослідження були:

1. Вивчення поширеності молекулярних підтипів РМЗ та зіставлення з клінічними даними.

2. Вивчення агресивності перебігу, загального та безрецидивного виживання хворих на РМЗ залежно від молекулярного підтипу пухлини.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом цього дослідження послужило ретроспективне вивчення даних імуногістохімічних

досліджень 8171 пацієнтки з раком молочної залози.

Загальне і безрецидивне виживання оцінювали на підставі клінічних даних 491 пацієнтки з різними імуногістохімічними підтипами раку молочної залози, які отримували лікування на базі КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради з 2007 по 2013 рік.

Всім пацієнткам проводилися стандартні клінічні обстеження. Діагноз РМЗ встановлювали на підставі гістологічного висновку біопсійного

матеріалу. Виконувалися імуногістохімічні дослідження з метою визначення стандартного набору ІГХ маркерів при РМЗ (рецептори естрогенів, прогестерону, епідермального фактора росту 2-го типу). У 86 хворих визначалися додаткові ІГХ маркери, які включали Ki-67, p53.

Оскільки аналізувався історичний матеріал, коли стандартно вивчалися рівень естрогенових, прогестинових рецепторів та рецептор епідермального фактора росту, імуногістохімічний (ІГХ) підтип пухлини визначали згідно з критеріями Ст. Галлен 2009р. [9] (табл. 1).

Таблиця 1

### ІГХ критерії визначення підтипу раку молочної залози (Ст. Галлен, 2009)

Люмінальний А	Люмінальний В	Потрійний-негативний	HER2-позитивний
Позитивний статус рецепторів естрогенів. Позитивний статус рецепторів прогестерону. Негативний статус HER2-neu.	Позитивний статус рецепторів естрогенів. Позитивний або негативний статус рецепторів прогестерону. Позитивний статус HER2-neu.	Негативний статус рецепторів естрогенів. Негативний статус рецепторів прогестерону. Негативний статус HER2-neu.	Негативний статус рецепторів естрогенів. Негативний статус рецепторів прогестерону. Позитивний статус HER2-neu.

Вік хворих становив від 34 до 70 років, середній вік  $56,13 \pm 8,23$  року. Дані для аналізу були об'єднані в базу даних на основі програми MS Excel 2013. Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичного пакета SPSS 16.0.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних ІГХ досліджень дозволив визначити такі тенденції. Слід зазначити, що отримані нами дані в основному підтверджують сучасні світові показники (табл. 2). Так, пози-

тивний статус рецепторів естрогенів зустрічається у 74,0% пацієнток, рецептори прогестерону – у 72,55%, індекс мітотичної активності (Ki-67) – 65,43%, білок - супресор (p53) – 28,29%. При цьому, в досліджуваній популяції виявлені дещо нижчі показники рецепторів до епідермального фактора росту 2-го типу (HER2/neu), позитивний статус у 12,77% випадків проти 18-20% за світовими даними.

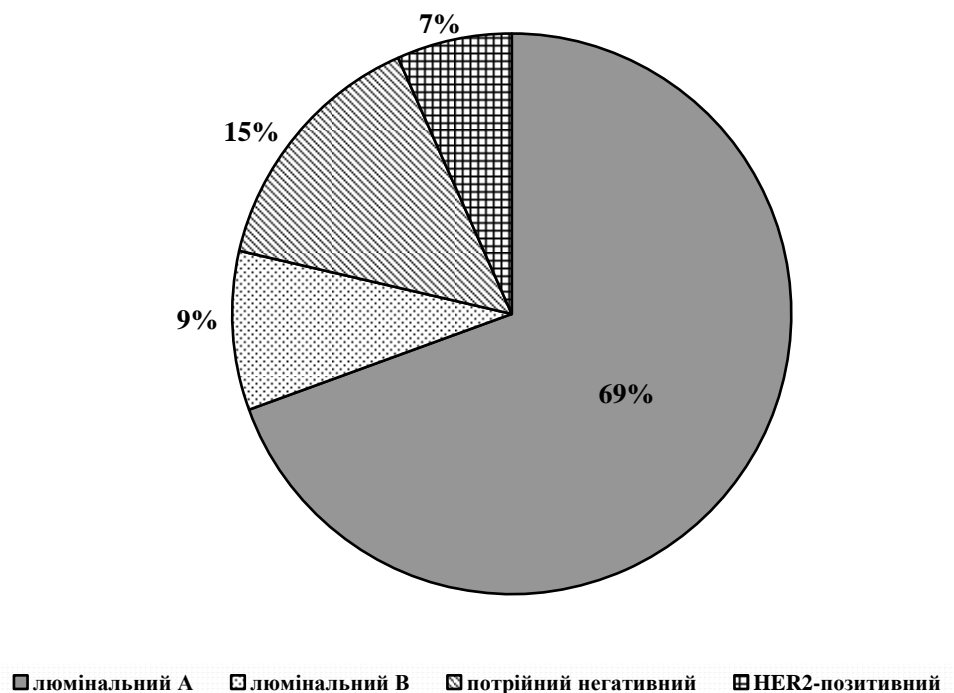
Таблиця 2

### Оцінка статусу ІГХ маркерів при РМЗ

Маркер	Кількість досліджень, пацієнти	Позитивний статус, пацієнти	Негативний статус, пацієнти	Позитивний статус, %	Негативний статус, %
ER	8171	6047	2124	74,00	25,99
PgR	8170	5928	2242	72,55	27,44
HER2	8076	1032	7044	12,77	87,22
Ki-67	1542	1009	533	65,43	34,56
p53	1792	507	1285	28,29	71,70

Розподіл за ІГХ підтипами на підставі критеріїв, наведених у таблиці 1, представлено на рис. 1. Частіше за інших зустрічається люмінальний А підтип - 69%, потрійний-негативний -

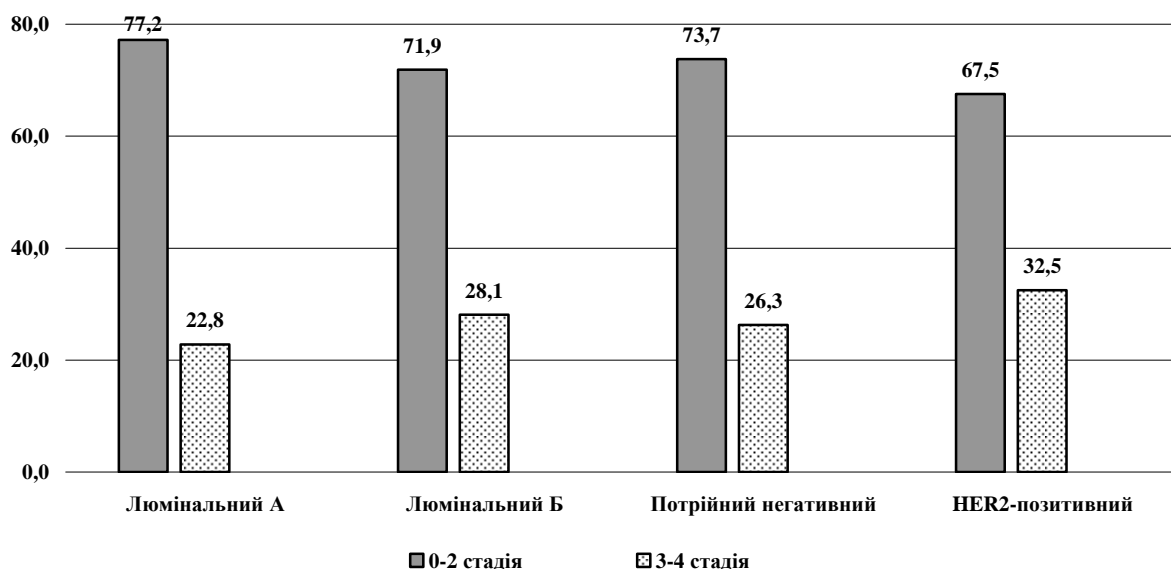
15%, далі, з відносно однаковою частотою зустрічаються люмінальний В і HER2-позитивний підтипи – 9% і 7% відповідно.



**Рис. 1. Розподіл РМЗ за ІГХ підтипами (n = 7500)**

Одним із завдань нашої роботи було зіставлення клінічних даних пацієток з ІГХ підтипом пухлини. Оцінка стадії онкологічного процесу на момент встановлення первинного

діагнозу дозволила визначити цікаві тенденції: люмінальний А тип діагностується частіше, ніж інші підтипи, на ранніх (0-2 стадії) стадіях - 77,2% проти 67,5% при HER2-позитивному РМЗ.



**Рис. 2. Частота діагностування РМЗ на ранніх і запущених стадіях залежно від ІГХ підтипу**

На пізніх стадіях HER2-позитивний РМЗ виявляється в 32,5%, а люмінальний А - в 22,8%. Також слід зазначити, що найбільш часто

діагностуються пухлини люмінального А підтипу в 2-й стадії захворювання.





Рис. 3. Середній вік первинного діагнозу РМЗ залежно від ІГХ підтипу

Середній вік на момент встановлення діагнозу РМЗ становив  $56,69 \pm 5,44$  року. При цьому РМЗ люмінального А підтипу виявлявся у хворих в середньому в  $57,32 \pm 6,12$  року, тоді як РМЗ люмінального В підтипу - на 3 роки раніше ( $54,58 \pm 4,43$  року), середній вік у разі потрійного негативного і HER2-позитивного підтипів становив  $55,40 \pm 5,05$  і  $55,87 \pm 4,87$  року відповідно.

Показники загальної виживаності (ЗВ), представлені в таблиці 3, суттєво і достовірно розрізнялися при різних ІГХ підтипах. Найбільша ЗВ відзначена при люмінальному А  $32,91 \pm 2,33$  міс., найменша - при HER2-позитивному -  $22,58 \pm 1,28$  міс., таким чином, різниця в показниках ЗВ становила більше 10 місяців.

Аналіз даних річної, 3 - і 5-річної виживаності виявив подібні тенденції: найгірші показники зафіксовані у разі HER2-позитивного ІГХ під-

типу, тоді як при люмінальному А підтипі прогноз був достовірно кращим (табл. 4).

Таблиця 3

**Загальна виживаність у пацієнтів з різними ІГХ підтипами метастатичного РМЗ**

ІГХ підтип	Загальна виживаність, міс.
Люмінальний А	$32,91 \pm 2,33$
Люмінальний В	$31,53 \pm 3,33$
Потрійний-негативний	$24,87 \pm 3,54$
HER2-позитивний	$22,58 \pm 1,28$
Загальна	$29,49 \pm 2,96$

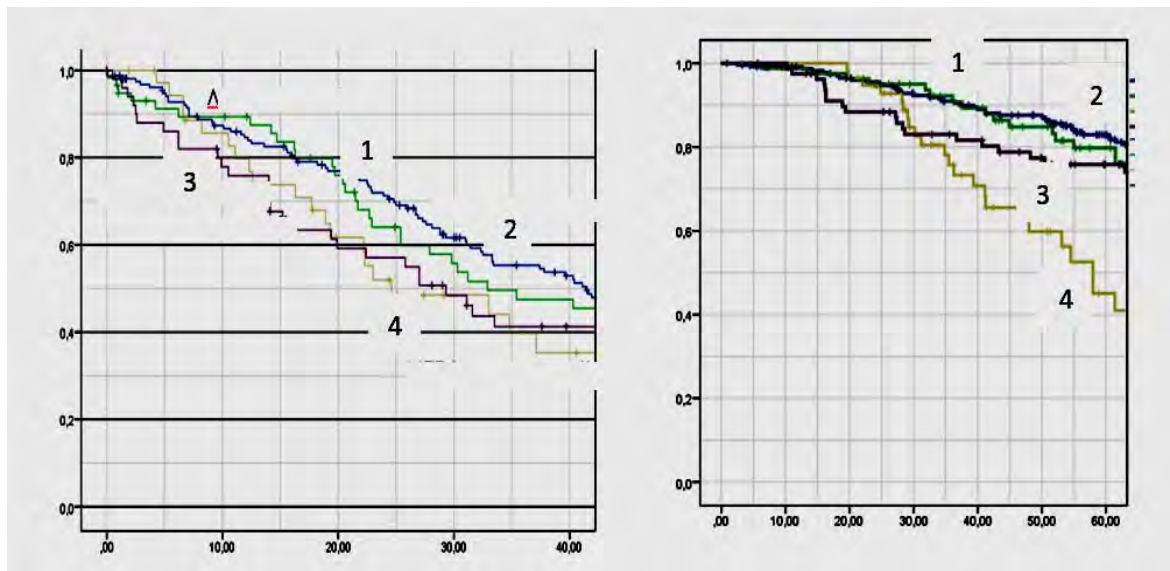
Таблиця 4

**Показники 1-, 3- і 5-річної виживаності залежно від ІГХ підтипу РМЗ**

Виживаність (років)	Підтип пухлини (%)			
	люмінальний А	люмінальний В	HER2-позитивний	потрійний-негативний
1	92,46	96,59	98,27	75
3	81,17	75	55,17	59,61
5	64,01	56,81	22,41	46,15

Узагальнюючи результати дослідження, можна визначити HER2-позитивний ІГХ підтип як найбільш агресивний (пухлини цього підтипу частіше виявляються на пізніх стадіях, у більш

ранньому віці, показники загальної та безрецидивної виживаності гірше порівняно з середніми в групі).



**Рис. 4. Оцінка загальної та безрецидивної виживаності методом Каплана-Мейера залежно від ІГХ підтипу (тест Лог-Ранк,  $p < 0,001$ ) (1-люмінальний А, 2- люмінальний В, 3- HER2-позитивний, 4- потрійний негативний)**

Найменш агресивним ІГХ підтипом можна вважати люмінальний А (пухлини цього підтипу частіше виявляються на ранніх стадіях, середній вік хворих найбільший у групі, показники загальної та безрецидивної виживаності вище середніх (рис. 4)).

**ВИСНОВКИ**

1. Вивчено розповсюдженість молекулярних підтипів РМЗ: люмінальний А підтип - 69,45%,

люмінальний В-9,11%, потрійно-негативний - 14,76%, HER2-позитивний - 6,68%

2. Найбільш агресивним є HER2-позитивний РМЗ з найменшими показниками ЗВ і БВ, недостовірні відмінності у показниках ЗВ і БВ при люмінальному В і потрійно-негативному раку молочної залози, найкращі показники виживаності у хворих з люмінальним А підтипом.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Добренський М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) [Электронный ресурс] / М.Н. Добренський, А.М. Добренський // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2005.-№5.- Режим доступу до журналу: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr\\_v5.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm)

2. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) [Редакторы русского перевода: проф. С.А. Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова]. — М.: Издат. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— 436 с.

3. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любоба, Н.Ф. Аникусько [и др.] // Клинич. онкология. – 2012. - № 8 (4). - С. 1-4.

4. Неoadьювантная системная терапия рака молочной железы. Руководство для врачей / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, Т.Ю. Семиглазова, Бессонов [и др.]. – СПб.: Аграф+, 2012. – 112 с.

5. О лечении местных рецидивов рака молочной железы / Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков С.О. Алиева, М.Н. Шепляков // Злоякісні новоутворення. - 2002. - Вип.2. - С.56-57.

6. Переводчикова Н.П. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.П. Переводчикова; под ред. Переводчиковой Н.И., Стениной М.Б. – М.: Практика, 2014. – 204 с.

7. Пожариский К.М. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров: руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / К.М. Пожариский, Е.Е. Лееман; под ред. Петрова С.В. – Казань, 2012. - С. 402-404.

8. Харченко В.П. Маммология: национальное руководство / В.П. Харченко; под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.
9. ASCO–CAP HER2 Test Guideline Recommendations [Summary of Guideline 2007 and 2013 Recommendations]. – USA:College of American Pathologist. – 2013. – 5 p.
10. Cordera F. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth / F. Cordera, V.C. Jordan // *Semin. Oncol.* – 2006. – Vol. 33, N 6. – P. 631-641.
11. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation/ H.-J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken, D. Schrijvers. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156 p.
12. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer / J. Peppercorn, C.M. Perou, L.A. Carey [et. al.] // *Cancer Invest.* - 2008. – Vol.26. – P. 1-10.
13. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer / *J. Clinical Oncology.* – 2007. – Vol. 25, N 33. – P. 5287-5312.

## REFERENCES

1. Dobrenky MN, Dobrenky AM. [Molecular. biological and biochemical prognostic factors in breast cancer]. *Vestnik PNCPP Minzdrava Rossii*; 2005. Russian. Available from: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr\\_v5.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm) 5.
2. Tulandin SA, Nosov DA, Perevodchikova NI. [Minimal Clinical Recommendations of Europe Society of Medical Oncology (ESMO) (Translation into Russian)]. *Russian Academy of Medical Sciences.* 2010;436. Russian.
3. Shepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, Anikusko NF. Molecular types of breast cancer, defined on the basis of immunohistochemical markers: clinical and biological features and prognosis. *Klinichna Oncologia.* 2012;8(4):1-4. Russian.
4. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazova TU. [Neoadjuvant system therapy for breast cancer]. *Guide for phisicians.* 2012;112. Russian.
5. Dumansky UV, Sedakov IE Alieva SO, Shep-lyakov MN. [On the treatment of local recurrence of breast cancer]. *Zloyakisni novoutvorennya.* 2002;2:56-57. Russian.
6. Perevodchikova NP, Stenina MB. [Drug therapy for breast cancer]. Moscow. 2014;204. Russian.
7. Pozarissky KM, Leeman EE, Petrov SV. [Prognostic and predictive value of immunohistochemical markers]. 2012;402-4. Russian.
8. Kharchenko VP, Rozkova NI. [Mammology: national guideline]. 2009;328. Russian.
9. College of American Pathologist ASCO–CAP HER2 Test Guideline Recommendations. Summary of Guideline 2007 and 2013 Recommendations. 2013;5.
10. Cordera F, Jordan VC. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth. *Semin Oncol.* 2006;33(6):631-41.
11. Schmol H-J, Veer LV, Vermorken J, Schrijvers D. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. New York / London Informa healthcare. 2009;156.
12. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* 2008;26:1-10.
13. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* N 33 (November 20), 2007;25:5287-312.



УДК 616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.61-008.6:611.018.74:612.397

**Н.О. Перцева**

## **ЗВ'ЯЗОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗІ СТУПЕНЕМ УШКОДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК І ЛІПІДЕМІЧНИМ ПРОФІЛЕМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра госпітальної терапії № 2  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044 Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: npertseva@dsma.dp.ua

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, функція нирок, ліпідемічний профіль, взаємозв'язок

**Key words:** diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, endothelial dysfunction, renal function, lipidemic profile, relationship

**Реферат.** Связь эндотелиальной дисфункции со степенью повреждения функции почек и липидемическим профилем у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией. Перцева Н.О. В работе проведено определение взаимосвязей между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек и липидемическим профилем у 234 больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией в зависимости от качества гликемического контроля. Показано, что углубление эндотелиальной дисфункции у больных с недостаточной и плохой компенсацией плотно коррелирует со степенью нефропатических и дислипидемических нарушений. У данных пациентов происходит достоверное увеличение уровня альбуминурии, уменьшение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентраций мочевины и креатинина. На фоне плохой компенсации гипергликемии содержание общего холестерина липопротеидов низкой плотности повышается на 73,3% ( $p < 0,05$ ), гипертриглицеридемия вдвое превышает контрольные значения. У больных сахарным диабетом 2 типа с плохой компенсацией наиболее существенные корреляционные связи наблюдаются между концентрацией эндотелина-1 и уровнем микроальбуминурии ( $r = +0,79$ ), а также содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r = +0,81$ ). Концентрация тромбомодулина находится в прямой корреляции с микроальбуминурией ( $r = +0,76$ ), гиперхолестеринемией ( $r = +0,80$ ) и гипертриглицеридемией ( $r = +0,83$ ), что свидетельствует об усилении взаимодействия между патогенетическими звеньями, которые обуславливают углубление эндотелиальной дисфункции, нефропатических и дислипидемических нарушений по мере возрастания гипергликемии.

**Abstract.** Relationship of endothelial dysfunction with degree of renal function damage and lipidemic profile in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Pertseva N.O. In the article defining relationship between endothelial dysfunction, the degree of renal and lipidemic profile damage in 234 patients with type 2 diabetes mellitus with hypertension was carried depending on the quality of glycemic control. It is shown that the deepening of endothelial dysfunction in patients with insufficient and poor compensation tightly correlates with the degree of renal and lipidemic disorders. In these patients there was a significant increase in the level of albuminuria, reduction in glomerular filtration rate, increase of concentrations of urea and creatinine. Against the background of poor hyperglycemia, compensation total cholesterol, low density lipoprotein content increases by 73,3% ( $p < 0.05$ ), hypertriglyceridemia twice exceeds the control values. In patients with type 2 diabetes mellitus with poor compensation the most significant correlation links were observed between the concentration of endothelin-1 and the level of microalbuminuria ( $r = +0,79$ ), as well as the content of low density lipoprotein cholesterol ( $r = +0,81$ ). Thrombomodulin concentration is in direct correlation with microalbuminuria ( $r = +0,76$ ), hypercholesterolemia ( $r = +0,80$ ) and hypertriglyceridemia ( $r = +0,83$ ), indicating to increasing interaction between the pathogenetic mechanisms which cause depression of endothelial dysfunction, renal and dyslipidemic disorders with increasing hyperglycemia.

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень [3, 5, 7]. За умов прогнозованого зростання числа хворих такого контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх

станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макро-судинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, найважливішим з яких виступає функція ендотелію [10, 11].

При ендотеліальній дисфункції, яка характеризується порушенням всіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активується синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окиснення ліпідів [2, 8]. Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії [9]. Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6, 9]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Потребують вивчення питання, пов'язані зі станом функції ендотелію на доклінічному етапі формування нефропатичних і дисліпідемічних розладів.

Мета – визначення взаємозв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок і ліпідемічним профілем у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертонією залежно від якості глікемічного контролю.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Клініко-лабораторне дослідження проведене у 234 хворих на ЦД 2 типу з АГ, у тому числі з доброю компенсацією глікемії – у 69 пацієнтів (жінок – 54, чоловіків – 15), з недостатньою компенсацією – у 87 пацієнтів (жінок – 73, чоловіків – 14), з поганою компенсацією – у 78 хворих (жінок – 65, чоловіків – 13). У кожній з клінічних груп пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння, які були зіставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження таких спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження

проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Парний кореляційний аналіз проводили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції з наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [4].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На тлі доброї компенсації ЦД 2 типу у хворих з АГ концентрація HbA1c достовірно перевищувала середній показник групи контролю на 43,8% і 45,8% відповідно для групи порівняння і основної групи. Серед 69 пацієнтів цього контингенту антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень АТ (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) у 49 (71,0%) хворих, причому значення САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ). Це супроводжувалось достовірним зростанням концентрацій ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну, що характеризують ступінь ендотеліальної дисфункції. У більшості хворих означені три параметри не виходили за межі референсного діапазону, але суттєво перевищували середні значення групи контролю. Зокрема, в обох групах хворих ЦД 2 типу і АГ концентрація ендотеліну-1 більше ніж 4-разово превалювала над контрольним рівнем, рівень фактора Вілебранда – майже втричі, концентрація тромбомодуліну у 2,7 разу (група порівняння) і 2,8 разу (основна група) перебільшувала відповідні контрольні значення. Враховуючи той факт, що тромбомодулін у нормі надійно пов'язаний з мембраною ендотеліальних клітин і практично відсутній у циркуляції, є підстави інтерпретувати його підвищення у хворих досліджуваного контингенту (поряд зі зростанням рівнів ендотеліну-1 і фактора Вілебранда) як свідчення розвинутої ендотеліальної дисфункції навіть за умов якісного глікемічного контролю.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що рівні кожного із зазначених показників ендотеліальної дисфункції мали достовірний позитивний зв'язок між собою, а також з концентрацією глікованого гемоглобіну (рис. 1). Рівень HbA1c достовірно корелював з величи-

нами САТ, альбумінурії, концентрацією ЛПНЩ. Також прямий кореляційний зв'язок виявлявся між вмістом ендотеліну-1 і тромбомодуліну та величинами САТ, що віддзеркалює тісну патогенетичну взаємозалежність між характером уш-

кодження ендотелію та ефективністю попередньої антигіпертензивної терапії у цього контингенту хворих зі стажем АГ  $10,1 \pm 1,9$  року у групі порівняння та  $13,2 \pm 2,1$  року в основній клінічній групі.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
<b>+0,55</b>	+0,22	<b>+0,71</b>	<b>+0,63</b>	<b>+0,78</b>	-0,12	<b>+0,76</b>	-0,27	+0,13	+0,24	+0,25	-0,19	<b>+0,67</b>	+0,30	1
	+0,14	<b>+0,80</b>	-0,07	<b>+0,69</b>	+0,06	+0,16	-0,30	+0,21	-0,04	-0,12	-0,23	<b>+0,62</b>	<b>+0,51</b>	2
		+0,11	+0,21	+0,36	-0,09	-0,11	+0,14	+0,09	+0,08	+0,20	+0,06	+0,12	-0,14	3
			<b>+0,69</b>	<b>+0,74</b>	-0,22	<b>+0,66</b>	-0,21	+0,17	+0,28	<b>+0,71</b>	-0,09	<b>+0,70</b>	+0,17	4
				<b>+0,84</b>	-0,10	<b>+0,59</b>	<b>-0,60</b>	+0,04	-0,09	+0,08	-0,17	+0,07	+0,25	5
					+0,31	-0,14	+0,11	<b>+0,58</b>	+0,20	<b>+0,63</b>	<b>-0,54</b>	<b>+0,66</b>	-0,14	6
						+0,29	-0,16	+0,23	+0,11	+0,24	-0,29	-0,14	+0,20	7
							-0,23	<b>+0,71</b>	<b>+0,55</b>	+0,21	+0,11	+0,18	+0,04	8
								+0,18	+0,26	+0,32	-0,05	+0,30	+0,26	9
									<b>+0,76</b>	+0,19	+0,18	-0,10	-0,15	10
										-0,05	-0,23	+0,25	+0,23	11
											<b>-0,58</b>	<b>+0,74</b>	-0,08	12
												<b>-0,68</b>	<b>+0,47</b>	13
													<b>+0,58</b>	14

**Рис. 1. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ на початку дослідження**

Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ( $p < 0,05$ ).

Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ, суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами, проте свідчили про помірні нефропатичні зміни у цих хворих. Зокрема, на початку дослідження МАУ спостерігалась у 24 (34,8%) пацієнтів, а середній рівень альбумінурії у 3,2 разу (група порівняння) та у 3,6 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія не була зафіксована в жодного хворого. ШКФ коливалась у межах норми в обох клінічних групах. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референсного інтервалу.

За результатами кореляційного аналізу, між показниками функції нирок відзначалися суттєві прямі зв'язки: рівень альбумінурії корелював з концентраціями сечовини ( $r = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ) і креатиніну у крові ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ), проте не виявляв суттєвої взаємозалежності з ШКФ, що, на наш погляд, пов'язано з поліфакторністю формування фільтраційної функції у хворих з

АГ. Підтвердженням цього припущення була відсутність достовірних кореляцій показників ШКФ з більшістю інших вивчених клініко-лабораторних параметрів, за виключенням зворотного зв'язку з концентрацією фактора Вілебранда ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

На особливу увагу заслуговує наявність найбільш тісних зв'язків між величинами альбумінурії і рівнем глікованого гемоглобіну ( $r = +0,76$ ;  $p < 0,05$ ), концентраціями ендотеліну-1 ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ) і фактора Вілебранда ( $r = +0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Зважаючи на те, що альбумінурія досягала рівня 20 мг/л лише у 34,8% хворих з доброю компенсацією глікемії, чітка кореляція цього параметра з маркерами ендотеліальної дисфункції вказує на його роль не лише як показника ниркової функції, а й чутливого індикатора ушкодження ендотелію за умов якісного контролю глікемії у цих пацієнтів.

На початковому етапі дослідження аналіз ліпідемічного профілю крові не виявив значних статистично вагомих відмінностей у пацієнтів з ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ від

середніх значень контрольної групи, за включенням рівня холестерину ЛПНЩ: підвищення параметра на 58,1% ( $p < 0,05$ ) у хворих групи порівняння і на 64,8% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи. Проте слід зауважити, що у більшості обстежуваних спостерігалася тенденція до зростання концентрації загального холестерину вище цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007), а також підвищення ступеня тригліцеридемії на тлі зниження концентрації холестерину ЛПВЩ.

Результати кореляційного аналізу виявили достовірний позитивний зв'язок вмісту загального холестерину з холестерином ЛПНЩ, зворотну кореляцію – з холестерином ЛПВЩ. Також тісний негативний зв'язок спостерігався між концентраціями холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ); значна позитивна кореляція зв'язувала ці обидва параметри з рівнем тригліцеридемії, відображаючи атерогенну тріаду дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу. Привертало увагу існування значної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції – підвищеними рівнями ендотеліну-1 і тромбомодуліну (рис. 1). Зважаючи на роль ендотеліну-1 як одного з найбільш потужних вазоконстрикторів, а також на значення тромбомодуліну в реалізації патологічних наслідків ендотеліальної дисфункції, можна зробити припущення про взаємну ініціалізацію патогенетичних механізмів зростання дисліпідемії у пацієнтів з АГ навіть за умов доброї компенсації глікемії. Це припущення підтверджувалось наявністю достовірного кореляційного зв'язку між концентрацією холестерину ЛПНЩ і рівнем глікованого гемоглобіну у хворих групи порівняння та у пацієнтів основної групи ( $r = +0,67$ ).

Визначення клініко-лабораторних параметрів у хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ показало, що концентрація HbA1c у цих пацієнтів коливалась у межах від 7% до 8% і достовірно перевищувала середній рівень групи контролю на 63,8% (група порівняння) і на 66,4% (основна група). Антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень артеріального тиску (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) у 56 (64,4%) хворих з 87 обстежуваних пацієнтів цього контингенту. При цьому рівні САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ). У свою чергу, вміст HbA1c знаходився у щільному прямому зв'язку з показниками ендотеліальної функції, рівнем альбумінурії, концентраціями

загального холестерину і ЛПНЩ, а також ступенем гіпертригліцеридемії.

У хворих основної клінічної групи виявлялися різко підвищені рівні ендотеліну-1 (у 11,2 разу), фактора Вілебранда (у 3,9 разу) і тромбомодуліну (у 3,1 разу) відносно значень групи контролю. Аналогічні зміни спостерігалися у групі порівняння. Ступінь змін рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з недостатньою компенсацією гіперглікемії істотно перевищував такий у пацієнтів з доброю компенсацією, що свідчить про залежність ушкодження ендотелію від концентрації глікованого гемоглобіну.

Крім того, означені маркери посилювали достовірну кореляцію між собою, а також, на відміну від групи пацієнтів з якісною компенсацією гіперглікемії, встановлювали позитивний зв'язок із значеннями артеріального тиску, рівнем альбумінурії і показниками ліпідемічного профілю (рис. 2), що відображає поглиблення взаємодії різних патогенетичних ланок розвитку хвороби у такого контингенту хворих за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.

Клініко-лабораторні показники функції нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ свідчили про помірні нефропатичні зміни у цих хворих і суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами. На початку дослідження МАУ спостерігалась у 45 (51,7%) пацієнтів. При цьому середній рівень альбумінурії у 3,7 разу (група порівняння) та у 3,6 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 2 (2,3%) хворих. ШКФ коливалась у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв у розрахунку за формулою MDRD, тобто відповідала незначно зниженому рівню. Середні значення показника в обох клінічних групах не мали вірогідних відмінностей від контрольної групи. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референсного інтервалу і також суттєво не відрізнялись від контрольних значень.

Парний кореляційний аналіз виявив суттєві зміни у структурі зв'язків між показниками функції нирок і іншими досліджуваними параметрами, які з'являлися у хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії порівняно з групою пацієнтів з доброю компенсацією. Зокрема, між собою показники функції нирок встановлювали достовірні кореляції у парах: МАУ і ШКФ ( $r = -0,57$ ), ШКФ і креатинін ( $r = -0,55$ ). Посилювалися зв'язки між МАУ і рівнем сечовини ( $r = +0,83$ ), між МАУ і концентрацією креатиніну ( $r = +0,69$ ). Також рівень альбумінурії утворював або посилював позитивний кореляційний зв'язок з

концентрацією HbA1c, рівнем САТ, концентраціями всіх досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Зважаючи на те, що альбумінурія перевищувала рівень 20 мг/л більше ніж у половини хворих цієї клінічної групи, посилення існуючих та встановлення нових кореляційних зв'язків МАУ

з означеними клініко-лабораторними параметрами свідчить про підвищення патогенетичної ролі МАУ в розвитку хвороби і, зокрема, про зростання взаємозв'язку між рівнем альбумінурії і ступенем ушкодження ендотеліальної функції на тлі недостатньої компенсації гіперглікемії.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
<b>+0,58</b>	<b>+0,19</b>	<b>+0,79</b>	<b>+0,65</b>	<b>+0,75</b>	<b>+0,23</b>	<b>+0,74</b>	-0,33	<b>+0,20</b>	<b>+0,19</b>	<b>+0,69</b>	-0,37	<b>+0,81</b>	<b>+0,59</b>	1
	<b>+0,26</b>	<b>+0,88</b>	<b>+0,53</b>	<b>+0,67</b>	<b>+0,18</b>	<b>+0,54</b>	-0,08	<b>+0,25</b>	<b>+0,19</b>	<b>+0,49</b>	-0,16	<b>+0,75</b>	<b>+0,53</b>	2
		<b>+0,51</b>	<b>+0,32</b>	<b>+0,65</b>	<b>+0,20</b>	-0,04	<b>+0,22</b>	<b>+0,14</b>	<b>+0,22</b>	<b>+0,06</b>	<b>+0,16</b>	<b>+0,24</b>	<b>+0,19</b>	3
			<b>+0,76</b>	<b>+0,89</b>	<b>+0,07</b>	<b>+0,79</b>	<b>-0,55</b>	<b>+0,06</b>	<b>+0,16</b>	<b>+0,68</b>	-0,14	<b>+0,66</b>	<b>+0,49</b>	4
				<b>+0,80</b>	-0,18	<b>+0,56</b>	<b>-0,64</b>	<b>+0,13</b>	<b>+0,20</b>	<b>+0,52</b>	-0,09	<b>+0,58</b>	<b>+0,36</b>	5
					<b>+0,25</b>	<b>+0,61</b>	<b>+0,18</b>	<b>+0,54</b>	<b>+0,12</b>	<b>+0,66</b>	<b>-0,58</b>	<b>+0,78</b>	<b>+0,55</b>	6
						<b>+0,22</b>	-0,19	<b>+0,32</b>	<b>+0,23</b>	<b>+0,08</b>	-0,16	-0,19	<b>+0,09</b>	7
							<b>-0,57</b>	<b>+0,83</b>	<b>+0,69</b>	<b>+0,51</b>	<b>+0,23</b>	<b>+0,52</b>	<b>+0,49</b>	8
								-0,25	<b>-0,55</b>	<b>+0,28</b>	-0,13	<b>+0,24</b>	<b>+0,28</b>	9
									<b>+0,74</b>	<b>+0,48</b>	<b>+0,28</b>	<b>+0,06</b>	-0,04	10
										<b>+0,17</b>	-0,08	<b>+0,21</b>	<b>+0,14</b>	11
											<b>-0,61</b>	<b>+0,88</b>	<b>+0,53</b>	12
												<b>-0,69</b>	-0,44	13
													<b>+0,75</b>	14

**Рис. 2. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ на початку дослідження**

Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ( $p < 0,05$ ).

На початковому етапі дослідження визначення загального холестерину крові не виявило достовірних відмінностей у пацієнтів з ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи, проте у більшості обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). У цих пацієнтів рівень холестерину ЛПНЩ був підвищеним на 63,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих групи порівняння і на 68,6% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи, в той час як концентрація холестерину ЛПВЩ залишалася без істотних змін відносно групи контролю. На відміну від пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у більшості хворих з недостатньою компенсацією визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% ( $p < 0,05$ ) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% ( $p < 0,05$ ).

За результатами кореляційного аналізу, всі показники ліпідемічного профілю встановлювали тісний зв'язок між собою. На відміну від пацієнтів з якісним глікемічним контролем, у хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії спостерігалися достовірні позитивні кореляції рівня загального холестерину з HbA1c ( $r = +0,69$ ), САТ ( $r = +0,49$ ), маркерами ендотеліальної дисфункції ( $r$  від  $+0,52$  до  $+0,68$ ), концентрацією сечовини крові ( $r = +0,48$ ) і ступенем МАУ ( $r = +0,51$ ). Аналогічні за структурою та інтенсивністю зв'язки виявлялися також при розрахунку кореляційної матриці по концентраціях холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. Наведені дані свідчать про зростання взаємної ініціалізації патогенетичних механізмів поглиблення дисліпідемії у пацієнтів цього контингенту за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.



У 78 хворих з поганою компенсацією ЦД 2 типу і АГ середній рівень концентрації НbА1с достовірно перевищував контрольні значення на 91,8% (група порівняння) і на 88,5% (основна група). У кожного з пацієнтів концентрація глікованого гемоглобіну перевищувала 8%, що відповідало критеріям поганої компенсації гіперглікемії. Попередня антигіпертензивна терапія без залучення БРА II дозволила досягти цільових значень АТ (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) лише у 25 (31,2%) хворих цього контингенту. Величини САТ позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ) і з рівнем ДАТ ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ). У цих хворих вміст НbА1с знаходився у щільному прямому зв'язку з усіма досліджуваними маркерами ендотеліальної функції з надзвичайно високою

силою кореляції (від  $r=+0,85$  до  $r=+0,92$ ). Також, на відміну від групи пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у хворих з поганою компенсацією рівень глікованого гемоглобіну достовірно корелював з усіма показниками функції нирок і параметрами атерогенної тріади дисліпідемії (рис. 3).

Визначення клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу і АГ показало, що при незадовільному глікемічному контролі в основній групі на початку дослідження рівні маркерів ендотеліальної дисфункції були різко підвищеними порівняно з контрольною групою: ендотеліну-1 – у 12,3 разу, фактора Вілебранда – у 4,5 разу, тромбомодуліну – у 3,7 разу. Аналогічні за ступенем і напрямком зміни спостерігалися у групі порівняння.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Параметри
<b>+0,60</b>	<b>+0,33</b>	<b>+0,92</b>	<b>+0,85</b>	<b>+0,89</b>	-0,24	<b>+0,74</b>	<b>-0,67</b>	<b>+0,53</b>	<b>+0,64</b>	<b>+0,73</b>	-0,28	<b>+0,87</b>	<b>+0,80</b>	1
	<b>+0,57</b>	<b>+0,87</b>	<b>+0,63</b>	<b>+0,67</b>	+0,24	<b>+0,51</b>	<b>-0,54</b>	<b>+0,62</b>	<b>+0,49</b>	<b>+0,53</b>	-0,17	<b>+0,84</b>	<b>+0,75</b>	2
		<b>+0,55</b>	<b>+0,58</b>	<b>+0,48</b>	-0,20	+0,41	+0,21	+0,18	+0,11	<b>+0,52</b>	+0,31	<b>+0,51</b>	+0,23	3
			<b>+0,87</b>	<b>+0,90</b>	-0,08	<b>+0,79</b>	<b>-0,66</b>	+0,23	<b>+0,70</b>	<b>+0,65</b>	-0,18	<b>+0,81</b>	<b>+0,56</b>	4
				<b>+0,82</b>	-0,06	<b>+0,63</b>	<b>-0,65</b>	+0,12	-0,27	<b>+0,49</b>	-0,30	<b>+0,67</b>	+0,41	5
					+0,23	<b>+0,76</b>	<b>-0,63</b>	<b>+0,56</b>	<b>+0,72</b>	<b>+0,80</b>	<b>-0,72</b>	<b>+0,74</b>	<b>+0,83</b>	6
						+0,17	-0,23	+0,06	+0,14	+0,22	-0,05	-0,12	-0,19	7
							<b>-0,69</b>	<b>+0,84</b>	<b>+0,77</b>	<b>+0,51</b>	+0,38	<b>+0,59</b>	<b>+0,60</b>	8
								<b>-0,58</b>	<b>-0,56</b>	-0,28	+0,23	<b>-0,62</b>	-0,29	9
									<b>+0,82</b>	<b>+0,49</b>	+0,21	<b>+0,60</b>	<b>+0,53</b>	10
										-0,18	-0,04	<b>+0,55</b>	<b>+0,53</b>	11
											<b>-0,76</b>	<b>+0,84</b>	<b>+0,63</b>	12
												<b>-0,79</b>	<b>+0,72</b>	13
													<b>+0,77</b>	14

**Рис. 3. Кореляційна матриця клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ на початку дослідження**

Перелік параметрів: 1 – НbА1с; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ( $p<0,05$ ).

Порівняно з групами хворих на ЦД 2 типу, які мали добру або недостатню компенсацію гіперглікемії, у пацієнтів з поганою компенсацією значно зростала сила функціональних зв'язків між ступенем ендотеліальної дисфункції та рівнями НbА1с і САТ, а також утворювалася достовірна кореляція з більшістю параметрів, що відображають нефропатичні й дисліпідемічні зміни. Найбільш чутливим параметром, що ха-

рактеризує ушкодження ендотелію, виявився рівень ендотеліну-1, дещо меншою мірою – концентрації фактора Вілебранда і тромбомодуліну. Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ, суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами і свідчили про значні нефропатичні зміни у цих хворих. Зокрема, на початку дослідження МАУ

спостерігалась у 62 (79,5%) пацієнтів; середній рівень альбумінурії у 6,3 разу (група порівняння) та у 6,5 разу (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 7 (9,0%) хворих. Середнє значення ШКФ у пацієнтів групи порівняння на 25,4% ( $p < 0,05$ ) поступалося контрольній величині, у хворих основної групи – на 22,4% ( $p < 0,05$ ). Загалом, ШКФ була незначно зниженою (60-89 мл/хв) у 49 (62,8%) пацієнтів, помірно зниженою (30-59 мл/хв) – у 9 (11,5%) хворих. Концентрації сечовини і креатиніну у більшості хворих перевищували верхню межу референсного інтервалу. У хворих групи порівняння їх середні рівні достовірно перевищували показники групи контролю на 62,1% і 27,1%, у пацієнтів основної групи – на 65,3% і 32,9% відповідно.

За результатами кореляційного аналізу, між показниками функції нирок встановлювалися суттєві зв'язки. Найбільш високі значення коефіцієнтів лінійної кореляції відзначались у парах: МАУ і концентрація сечовини ( $r = +0,84$ ), МАУ і рівень креатиніну ( $r = +0,77$ ), концентрації сечовини і креатиніну ( $r = +0,82$ ). На відміну від хворих з доброю компенсацією гіперглікемії, у пацієнтів з рівнем HbA1c вище 8% спостерігалися достовірні зворотні кореляції між ШКФ і всіма досліджуваними показниками функції нирок (рис. 3). Крім того, більшість цих показників знаходилась у щільному кореляційному зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну, значеннями САТ, маркерами ендотеліальної дисфункції і ознаками атерогенної тріади дисліпідемії, що відображає активну взаємодію між різними ланками розвитку патології у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії.

На початковому етапі дослідження аналіз ліпідемічного профілю крові виявив значні статистично вагомі відмінності у пацієнтів з ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи. Зокрема, середня концентрація загального холестерину в обох клінічних групах на 46,1% ( $p < 0,05$ ) перевищувала контрольний рівень, причому у 70 (87,5%) обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). Концентрація холестерину ЛПВЩ за рахунок широкого варіювання не відрізнялася від контрольних величин у статистично важкому ступені. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ, навпаки, було вірогідним: у групі порівняння – на 71,9%, в основній групі – на 74,3%. При визначенні величини тригліцеридів крові у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії спостерігалось 2-разове перевищення конт-

рольного рівня в обох досліджуваних клінічних групах.

Результати кореляційного аналізу показали достовірний позитивний зв'язок між всіма параметрами ліпідемічного профілю, а також між цими параметрами і більшістю інших досліджуваних клініко-лабораторних характеристик. На відміну від групи пацієнтів з доброю компенсацією гіперглікемії, у хворих з рівнем HbA1c понад 8% різко зростала сила позитивного зв'язку ступеня гіперглікемії з концентраціями загального холестерину ( $r = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ), холестерину ЛПНЩ ( $r = +0,87$ ;  $p < 0,05$ ) і тригліцеридів ( $r = +0,80$ ;  $p < 0,05$ ). Привертало увагу утворення щільної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції. Зокрема, найвища сила прямої кореляції визначалась між рівнями ендотеліну-1 і холестерину ЛПНЩ ( $r = +0,81$ ), тромбомодуліну і загального холестерину ( $r = +0,80$ ), тромбомодуліну і тригліцеридів ( $r = +0,83$ ). Ці дані вказують на ущільнення взаємодії між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень у хворих на ЦД 2 типу і АГ з поганою компенсацією гіперглікемії.

## ВИСНОВКИ

1. Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з недостатньою і поганою компенсацією щільно корелює зі ступенем нефропатичних і дисліпідемічних порушень. У таких пацієнтів відбувається достовірне зростання рівня альбумінурії, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, підвищення концентрацій сечовини та креатиніну.

2. На тлі поганої компенсації гіперглікемії вміст загального холестерину ліпопротеїдів низької щільності підвищується на 73,3% ( $p < 0,05$ ), гіпертригліцеридемія удвічі перебільшує контрольні значення. У хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією найбільш істотні кореляційні зв'язки спостерігаються між концентрацією ендотеліну-1 і рівнем мікроальбумінурії ( $r = +0,79$ ), а також вмістом холестерину ліпопротеїдів низької щільності ( $r = +0,81$ ).

3. Концентрація тромбомодуліну знаходиться в прямій кореляції з мікроальбумінурією ( $r = +0,76$ ), гіперхолестеринемією ( $r = +0,80$ ) і гіпертригліцеридемією ( $r = +0,83$ ), що свідчить про ущільнення взаємодії між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень з мірою зростання гіперглікемії.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Терапевт. архив. – 1999. - № 10. – С. 15-20.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 480 с.
6. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, N 12. – P. 1563-1574.
7. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
8. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 3-10.
9. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, N 5. – P. 541-549.
10. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18-24.
11. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

## REFERENCES

1. Alekseev VV, Karpishchenko AI. [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;472. Russian.
2. Ametov AS. [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012;704. Russian.
3. Zimin Y. [Arterial hypertension in diabetes mellitus: pathogenesis and treatment characteristics (review)]. Ter. archive. 1999;10:15-20. Russian.
4. Lakin GF. [Biometrics: 4th ed.]. Moscow: Vysshaya shkola, 1990;352. Russian.
5. Dedov II, Shestakova MV, editors. [Diabetes: acute and chronic complications]. Moscow: "Publishing house "Medical Information Agency", 2011;480. Russian.
6. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. Free Rad. Biol. Med. 2003;34(12):1563-74.
7. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. Hypertension. 1997;15(2):55-62.
8. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 1997;10(11):3-10.
9. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009;7(5):541-9.
10. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc. Diabetol. 2013;13:18-24.
11. Xu J, Zou MN. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. Circulation. 2009;13:1266-86.



УДК 618.14-006-089.819-037:616-005.1-084:615.357

**В.В. Камінський,  
В.В. Дунаєвська,  
М.В. Медведєв\***

## ІНТРАОПЕРАЦІЙНІ РИЗИКИ КРОВОТЕЧІ ТА ЇЇ ПРОФІЛАКТИКА ПІД ЧАС ТРАНСЦЕРВІКАЛЬНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України  
кафедра акушерства, гінекології та репродуктології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.В. Камінський)

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» \*

кафедра акушерства і гінекології

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

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна,

Shuryk National medical academy of postgraduate education

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Dorohozhyts'ka str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Department of Obstetrics and Gynecology

Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: medvedev.mv@gmail.com

**Ключові слова:** лейоміома матки, терліпресин, крововтрата, гістероскопія

**Key words:** uterine leiomyoma, terlipressin, blood loss, hysteroscopy

**Реферат.** Інтраопераційні ризики кровотечення і його профілактика при трансцервікальній міомектомії. Камінський В.В., Дунаєвська В.В., Медведєв М.В. В роботі дано клінічну і функціонально-морфологічну оцінку ефективності застосування синтетичного аналога гормону задньої доли гіпофіза вазопресина (препарат Терліпресин) в якості засобу профілактики надмірного кровотечення в час операції гістероскопічної міомектомії у хворих з підслизистою лейоміомою матки (ПЛМ). У 19 жінок з ПЛМ за 15 хвилин до початку оперативного лікування Терліпресин вводився парацервікально в дозі 0,6 мг в 10 мл фізіологічного розчину. В групі порівняння, до якої ввійшли також 19 жінок, при наявності кровопотери в час резекції вузла ПЛМ застосовувався внутрішньовенно препарат Окситоцин. Застосування Терліпресина сприяло зменшенню об'єму кровопотери в час операції майже в 2 рази, скороченню тривалості операції і ризиків післяопераційних ускладнень. На основі результатів ультразвукового доплерометричного дослідження кровотоку в судинах матки, морфологічного і імуногістохімічного дослідження щільності гемокapілярів в видалених вузлах ЛМ було встановлено, що Терліпресин сприяє суттєвому зменшенню кількості функціонуючих судин і значительному зменшенню кровотоку в усіх зв'язках судинної системи матки і опухли, в той час як при застосуванні Окситоцину не спостерігалося зменшення гемоперфузії міометрія. Сделано висновок, що застосування Терліпресина при трансцервікальній резекції підслизистої ЛМ є найбільш ефективним засобом фармакологічного обескровлювання матки.

**Abstract.** Intraoperative risk of bleeding and its prevention during transcervical myomectomy. Kaminsky V.V., Dunaevska V.V., Medvediev M.V. In this study clinical, functional and morphological assessment of the effectiveness of synthetic analogue of vasopressin (terlipressin) has been made. The aim of the study was to assess study drug prevention efficacy of excessive bleeding during hysteroscopic myomectomy in patients with submucosal uterine leiomyoma. In 19 women with uterine leiomyoma 15 minutes prior to surgery terlipressin was administered in paracervical route in the dosage 0.6 mg in 10 ml of normal saline. In the comparison group, which was also consisted of 19 women in the presence of significant blood loss during myoma resection intravenous oxytocin was used. The use of terlipressin helped to reduce the volume of blood loss during surgery almost by 2 times, reduced the duration of surgery and the risk of postoperative complications. On the basis of the ultrasonic doppler blood flow studies in uterine vessels, morphological and immunohistochemical studies of hemocapillars density in removed myoma nodules it was found that terlipressin contributes significantly to reduction of the number of functioning blood vessels and also to reduction of blood flow in all parts of the vascular system both in uterus and in leiomyoma, whereas oxytocin was not observed to decrease myometrium perfusion. It conclusion the study results showed that terlipressin use is the most effective method of prevention of excessive blood loss during hysteroscopic myoma resection.

Лейоміома матки (ЛМ) спричиняє гігантські економічні витрати для суспільства, тому витрати для здоров'я жіночого населення та розробка стратегії ефективного, безпечного та

прийняттю для всіх пацієнок лікування вкрай необхідна. Довгий час підслизове розташування вузлів ЛМ було показанням до операції видалення матки як органа, але з появою технології гістерорезектоскопії за останні десятиліття трансцервікальна міомектомія помітно просулулася у своєму розвитку, що дало можливість значній кількості жінок зберегти репродуктивну функцію [1-4]. При цій технології, як відомо, підслизові, а в ряді випадків і міжм'язові вузли з центрипітальним ростом, видаляють пошарово за допомогою електричної ріжучої петлі.

Одним із серйозних недоліків консервативних операцій з приводу підслизової ЛМ вважається досить висока ймовірність кровотечі під час і після операції, яка не завжди залежить від кваліфікації хірурга, бо підстав для кровотечі під час видалення ЛМ достатньо. Сьогодні доведено, що ризики інтраопераційної крововтрати при міомектомії зумовлені порушенням скоротливої активності міометрія і маткового гемостазу, аномальним розвитком судинної системи в пухлині, а також утворенням значного ранового ложа після видалення вузлів ЛМ з підслизово-міжм'язовою локалізацією [2, 3].

Слід зазначити, що при видаленні підслизових і підслизово-міжм'язових вузлів ЛМ із застосуванням гістерорезектоскопії більшість відомих засобів зупинки надмірної кровотечі (наприклад, перев'язка судин або ушивання ложа вузла) застосувати просто технічно неможливо, тому медикаментозні заходи профілактики інтраопераційної кровотечі залишаються поки єдиним методом вибору.

Для зниження крововтрати під час міомектомії традиційно застосовують препарати метротомоторної дії - окситоцин або простагландини, але згідно з даними систематичного огляду Кокрановської бібліотеки існує недостатньо доказів ефективності цих засобів, бо невагітна матка майже не скорочується у відповідь на їх введення [2, 4]. Останнім часом увагу дослідників і клініцистів привернув до себе синтетичний аналог гормона задньої частки гіпофіза вазопресину – терліпресин (Н-трігліціл-8-лізинвазопресин), головним чинником фармакологічної дії якого є переважно вазоконстрикторний ефект. Як і вазопресин, він підвищує тонус гладких м'язів судинної стінки, викликає звуження артеріол, вен і венул, але чи має терліпресин будь-яку перевагу перед застосуванням окситоцину під час операції міомектомії, залишається відкритим питанням [5-10].

Метою цього дослідження стало визначення ефективності препарату терліпресин у запобі-

ганні кровотечі під час видалення підслизових вузлів ЛМ засобом гістерорезектоскопії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами проведено вивчення інтраопераційних наслідків трансцервікальної міомектомії у 38 жінок репродуктивного віку, як при традиційному підході, так і в разі застосування запропонованого нами засобу. Всі ці жінки пройшли обстеження й отримали спеціалізовану допомогу згідно з наказом МОЗ України №582 від 15.12.2003 р. про затвердження клінічного протоколу «Лейоміома матки». Показаннями для оперативного лікування підслизової ЛМ засобом гістероскопічної міомектомії були: 1) необхідність збереження фертильності; 2) порушення репродуктивної функції внаслідок підслизової ЛМ; 3) маткові кровотечі.

У 19 жінок з підслизовою ЛМ, які склали основну групу дослідження (група А), за 15 хвилин до початку оперативного лікування парацервікально вводили препарат терліпресин у дозі 0,6 мг у 10 мл фізіологічного розчину. У групі порівняння, яку склали також 19 жінок (група Б), при наявності надмірної крововтрати під час гістерорезектоскопії застосовували внутрішньовенно препарати окситоцину.

Гістерорезектоскопію проводили за допомогою гістерорезектоскопа фірми «Karl Storz» (Німеччина) та електрохірургічних комплексів фірм «Valleylab», «Martin» згідно з рекомендаціями А.Н. Стрижакова і А.І. Давидова (1997). Як штучне середовище порожнини матки використовували стерильний 5% розчин глюкози або гліцин.

При визначенні анатомотопографічних особливостей підслизової ЛМ керувалися класифікацією Європейської асоціації гінекологів-ендоскопістів (ESGE) з виділенням трьох типів локалізації пухлини:

- 0-й тип – підслизовий вузол повністю розташований у порожнині матки (підслизова лейоміома матки на тонкій ножці);

- 1-й тип – у товщі стінки матки локалізується менше 50% об'єму пухлини (підслизова ЛМ з наявністю широкої основи);

- 2-й тип - у товщі стінки матки локалізується більше 50% об'єму пухлини (міжм'язова ЛМ з центрипітальним ростом вузла).

Інтенсивність інтраопераційної маткової крововтрати у хворих під час енукліації підслизової ЛМ методом гістерорезектоскопії оцінювали як різницю між введеним у порожнину матки й аспірованим з неї об'ємом рідини.

Для визначення характеру кровопостачання вузлів ЛМ, стану мікроциркуляції, механізмів

впливу запропонованих медикаментозних засобів на тканинну перфузію і крововтрату під час операції міомектомії нами були використані такі методи дослідження: тривимірна реконструкція судин (3D-ангіо), кольорове доплерометричне дослідження швидкості кровоплину в судинах матки, визначення тканинної перфузії міометрія та ендометрія за допомогою методики 3D-PDA із застосуванням тривимірного енергетичного доплеру, морфологічне дослідження щільності гемокапілярів у зразках пухлини, імуногістохімічне (ІГХ) дослідження в операційних біоптатах рівня експресії молекулярного маркера ендотелію судин CD34.

Доплерометричне дослідження кровоплину в судинах матки та окремих вузлах ЛМ здійснювали за допомогою ультразвукового апарата EUB-НІ VISION 900 (Hitachi Medical Corporation) з дуплексним доплеровським датчиком і програмою кольорового картування.

При аналізі кривих швидкостей кровоплину в судинах матки визначали максимальну систолічну та кінцеву діастолічну швидкість кровоплину з обчисленням в автоматичному режимі кутонезалежних показників: індексу резистентності (ІР), пульсаційного індексу (ПІ) та систолодіастолічного співвідношення (С/Д).

Тканинна перфузія міометрія та ендометрія вивчалася за допомогою методики 3D-PDA (Three-dimensional power Doppler angiography), яка входить до програми VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis). Індеси тривимірного енергетичного доплеру вимірювались за допомогою гістограм: 1) індекс васкуляризації (VI), який відображає кількість судин у тканині та визначається як їх відсоток (%); 2) індекс потоку (FI) відповідає середньому значенню кольорових вокселів у об'ємі й визначає середню інтенсивність кровоплину; 3) індекс потоку васкуляризації (VFI) відображає як гемоперфузію тканини (середнє значення кольору усіх вокселів досліджуваного об'єму).

Щільність гемокапілярів у вузлах ЛМ вивчалася в зрізах завтовшки 1 мкм, виготовлених на ультрамікротомі УМТП-6М в автоматичному режимі. Зрізи фарбували метиленовим синім, азуром II та основним фуксином згідно з рекомендаціями Humphrey Ch.D., Pittman F.E. (1974). Візуалізацію препаратів, морфометрію та фотореєстрацію проводили за допомогою тринокулярного мікроскопа «Leica» (Німеччина) з використанням фотокамери «Olympus» (Японія) за схемами, рекомендованими Г.Г. Автанділовим (2002). Щільність гемокапілярів розраховували за формулою:

$$N_v = \frac{N_a}{D}$$

- де  $N_a$  – кількість профілей структур в одиниці площі зрізу;  
-  $D$  – середній тангенціальний діаметр ядер.

Кількість судин у досліджуваних тканинах визначали шляхом ІГХ дослідження експресії CD34 (молекулярний маркер ендотелію) із застосуванням відповідного моноклонального антитіла (клон QBEnd). При цьому враховували всі CD34-позитивні структури незалежно від наявності ідентифікованих просвітів. Ідентифікація і підрахування щільності мікросудин виконувалось у ділянках їх найбільшої кількості, а результати відображали як середню кількість судин на одиницю площі тканини.

Усім жінкам основної та контрольної групи проводили визначення показників гемостазіограми на коагулометрії «Hemoclod-DUO» (Германія).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підслизові вузли 0-го типу мали місце у 10 (33,3%) з 38 оперованих жінок, у тому числі в 4 (21%) жінок групи А і в 6 (31,6%) жінок групи Б. Підслизову ЛМ 1-го типу було діагностовано в 19 (50%) жінок, у тому числі в 10 (52,6%) випадках у групі А і в 9 (47,4%) випадках у групі Б. Підслизову ЛМ 2-го типу було знайдено в 9 (23,7%) досліджених жінок, у тому числі в 5 (26,3%) жінок групи А і в 4 (21,1%) жінок – групи Б.

Аналізуючи перебіг і особливості операції трансцервікальної міомектомії при наявності підслизової ЛМ у жінок контрольної групи Б, нами виявлено кровотечу з ложа вузла у 12 (63,2%) випадках. Призначення окситоцину при наявності кровотечі приводило до скорочення матки і тимчасового зменшення кровотечі, але, внаслідок звуження внутрішньоматкового простору, ускладнювало оперативне маніпулювання з коагуляції судин і супроводжувалося збільшенням тривалості операції (табл. 1), яка в групі Б у середньому становила  $45 \pm 11$  хвилин, а в 6 (31,6%) випадках тривала більше однієї години. При цьому кровотеча з ложа потребувала додаткового промивання порожнини матки, що призводило до перевитрати проточної рідини (табл. 1).

## Особливості хірургічного втручання в досліджуваних групах пацієнок

Досліджені показники	Групи	
	А (n=19)	Б (n=19)
Тривалість хірургічного втручання, хв., M±m	28±9*	45±11
Об'єм проточної рідини, л, M±m	4,8±0,4*	6,1±1,1
Об'єм крововтрати, мл, M±m	56,2±13,4*	115,8±26,2
Інтраопераційна гемотранфузія	-	2 (10,5%)
Післяопераційне призначення кровоспинних засобів	2 (10,5%)*	5 (26,3%)
Післяопераційне призначення утеротонічних засобів	2 (10,5%)*	14 (73,7%)

Примітка: \* - відмінності середніх показників між групами достовірні при  $p < 0,05$ .

Нами встановлено, що тип підслизової ЛМ суттєво впливає на тривалість оперативного втручання по видаленню вузлів та величину крововтрати під час операції. Як свідчить з рисунка 1, найменша інтраопераційна крововтрата ( $30,3 \pm 4,8$  мл) у групі Б спостерігалася при видаленні підслизових вузлів ЛМ так званого 0-го типу, при цьому сама операція потребувала й меншого часу для виконання ( $20,2 \pm 5,1$  хв.).

Гістероскопічне видалення підслизових вузлів 1-го та 2-го типу було технічно більш складним, що відбивалося як на тривалості операції, яка в середньому становила відповідно  $45,6 \pm 11,4$  і  $58,4 \pm 20,3$  хвилини, так і об'ємі крововтрати, яка становила при видаленні підслизових вузлів 1-го

типу  $124,8 \pm 15,4$  мл, а при видаленні підслизових вузлів 2-го типу  $177,5 \pm 14,6$  мл і була відповідно в 1,8 і 2,8 рази вища, ніж при видаленні вузлів ЛМ 0-го типу ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що в 2 (10,5%) випадках видалення вузлів 2-го типу крововтрата під час операції перевищила 300 мл, що потребувало кровозаміщення шляхом гемотранфузії.

Про технічні труднощі при видаленні вузлів 1-го і 2-го типу в групі Б і необхідність додаткового часу на коагуляційний гемостаз свідчить і відповідно в 1,7 рази більший об'єм проточної рідини, застосованої під час операції, ніж при видаленні підслизових вузлів 0-го типу (рис. 2).

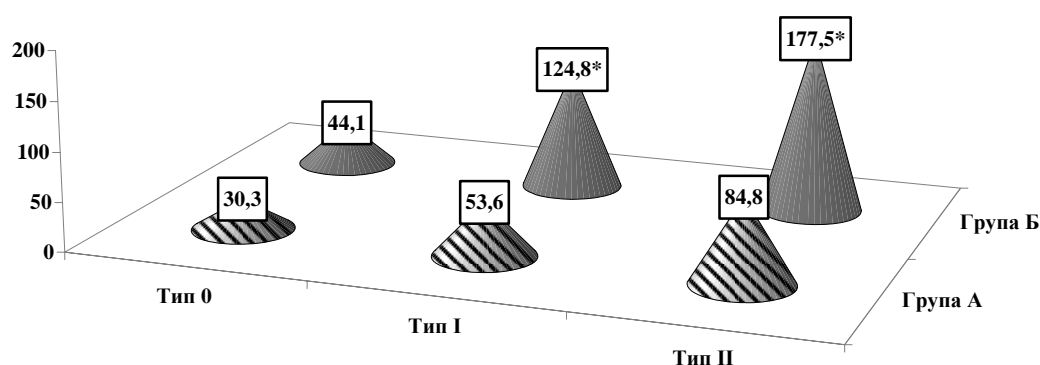
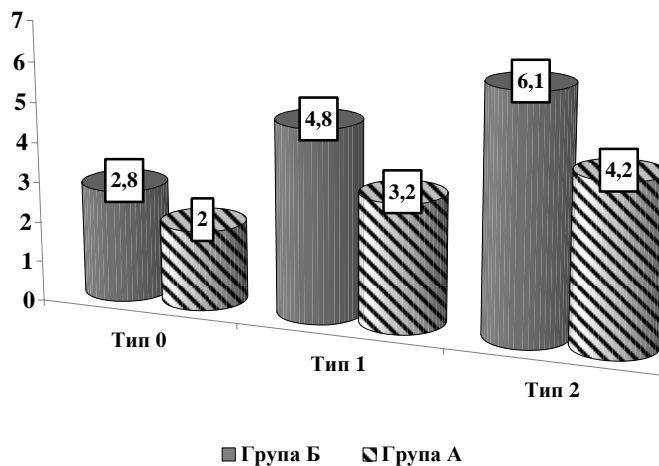


Рис. 1. Залежність інтраопераційної крововтрати від типу підслизової ЛМ (мл)

Отримані дані клінічних випробувань застосування терліпресину під час операції у жінок групи А засвідчили, що через 5-8 хв після ін'єкції препарату колір пухлини й оточуючого ендометрія за даними гістроскопії різко змінювався з червоного на знекровлено-блідий, а після видалення підслизової ЛМ у більшості випадків ми спостерігали майже сухе ложе вузла. Порівняно з цим у пацієток групи Б, де профілактика кровотечі не застосовувалася, ми спостерігали яскраво-червоний колір ендометрія і виражену кровоточивість ложа після видалення вузлів.

Як свідчить з таблиці 1, у дослідженій групі А, де перед операцією трансцервікальної міомектомії ми використовували вазоконстриктор терліпресин, підвищена крововтрата, яка вимагала застосування додаткової коагуляції, була відмічена тільки у 4 (21%) з 19 оперованих жінок, тобто майже в 3 рази рідше, ніж у групі порівняння Б. Це значно скорочувало тривалість оперативного втручання, яка становила в групі А  $28 \pm 9$  хвилин та на 60,7% була менша за часом, ніж у групі порівняння (табл. 1).

Взагалі позитивний ефект застосування препарату терліпресину під час гістерорезектоскопічного видалення підслизових вузлів проявився у зменшенні середнього об'єму інтраопераційної крововтрати в групі А в 2 рази порівняно з групою Б (відповідно  $56,2 \pm 13,4$  мл і  $115,8 \pm 26,2$ ;  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що клінічний ефект терліпресину був залежним від типу підслизових вузлів ЛМ. Тенденцію до зменшення інтраопераційної крововтрати в групі А ми відмітили вже при видаленні підслизових вузлів ЛМ 0-го типу ( $30,3 \pm 4,8$  мл проти  $44,1 \pm 5,2$  мл у групі порівняння), але найбільш значна редукція кровотечі була засвідчена при видаленні підслизових вузлів ЛМ 1-го і 2-го. Так, при міомектомії підслизових вузлів ЛМ 1-го типу кровотеча під час операції в групі А була в 2,3 рази меншою, ніж у групі Б (відповідно  $53,5 \pm 8,7$  мл і  $124,8 \pm 15,4$  мл;  $p < 0,05$ ), а при міомектомії 2-го типу підслизових вузлів ЛМ - в 2,1 рази (відповідно  $84,8 \pm 10,1$  мл і  $177,5 \pm 14,6$  мл;  $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Залежність об'єму проточної рідини від типу підслизової ЛМ (л)

Слід зазначити, що зменшення інтраопераційної крововтрати та скорочення тривалості операції внаслідок зменшення зусиль, пов'язаних з додатковими заходами щодо зупинки кровотечі, привело й до зменшення як середньої кількості промивної рідини на 27% ( $4,8 \pm 0,4$  л проти  $6,1 \pm 1,1$  в групі порівняння;  $p < 0,05$ ) (табл. 1), так і при видаленні окремих типів підслизової ЛМ (рис. 2).

Після ізольованої трансцервікальної міомектомії кров'янисті виділення зі статевих шляхів тривали від 1-3 днів до 1,5 місяця. Причому протягом перших днів вони були помірними й

постійними, а надалі - мізерними й спорадичними. Інтенсивність і тривалість маткової кровотечі в післяопераційному періоді залежали від обсягу хірургічного втручання і конкретної клінічної ситуації. Як свідчить з таблиці 1, у групі жінок А, де з метою профілактики кровотечі під час операції міомектомії ми застосували терліпресин, потреба в післяопераційному призначенні кровоспинних засобів була в 2,5 рази, а утеротонічних засобів – у 7 разів меншою.

Вивчаючи механізм клінічного ефекту терліпресину, пов'язаного зі зменшенням інтраопераційної крововтрати під час трансцервікальної



міомектомії, нами з'ясовано, що через 5-10 хв після введення досліджуваного препарату в нодулярних судинах кровоплин значно зменшувався, про що свідчила реєстрація на доплерограмі у всіх 19 (100%) жінок групи А нульового типу кровоплину з відсутністю діастолічного компоненту. У групі Б після використання окситоцину такий тип кровоплину в підслизових вузлах ЛМ був зареєстрований тільки в 4 (21%;  $p < 0,05$ ) випадках.

У групі Б після використання окситоцину такий тип кровоплину в підслизових вузлах ЛМ був зареєстрований тільки в 4 (21%;  $p < 0,05$ ) випадках.

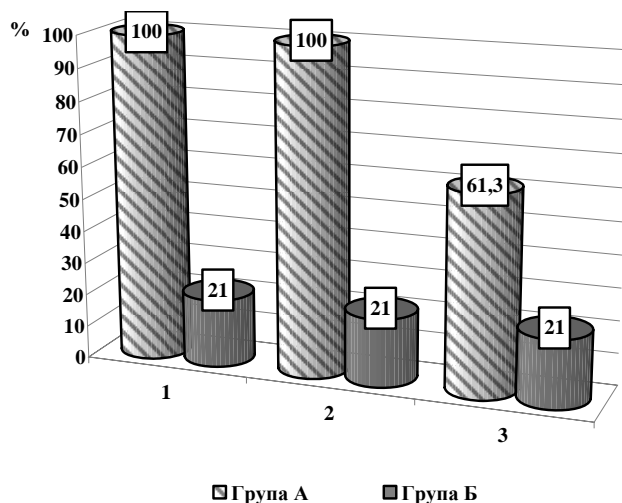


Рис. 3. Частота редукційного типу кровоплину в нодулярних судинах (1), аркуатних гілках (2) і матковій артерії (3) у жінок з ЛМ (%)

Як видно з рисунку 3, після введення терліпресину значне уповільнення кровоплину і термінальні його типи (нульовий і реверсний) спостерігалися не тільки у вузлах ЛМ, але і в аркуатних гілках *a.uterina*. Більше того, знекровлення матки внаслідок констрикції судин в міометрії під впливом терліпресину у більшості випадків було тотальним, про що свідчило значне підвищення судинного опору також у магістральних судинах матки (*a.uterina*) у 12 (61,3%) з 19 жінок групи А. У групі порівняння Б (рис. 3) редукція кровоплину в матці і крайні варіанти стазу крові у вигляді нульових і реверсних кривих швидкості кровоплину в *a.uterina* і її аркуатних гілках зафіксовано було нами тільки у 4 (21%) оперованих жінок, тобто таких випадків було в 3 рази менше, ніж у групі А ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити, що вказані зміни, пов'язані з редукцією кровоплину після засто-

сування окситоцину, були не тривалі за часом і через 10-15 хв матковий кровоплин поновлювався.

Про негативний вплив терліпресину на кровопостачання в матці свідчать і визначені нами показники перфузії міометрія в одиниці об'єму на мікроциркуляторному рівні (табл. 2). Як свідчить з таблиці 2, індекс васкуляризації (VI) в групі А після застосування терліпресину став нижче в 2,2 разу проти показників до його застосування ( $4,3 \pm 0,4$  проти  $9,5 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ), індекс інтенсивності кровоплину (FI) – майже в 2 рази ( $13,5 \pm 3,2$  проти  $26,3 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ), а індекс перфузії (VFI) пухлини – у 3,4 разу ( $1,5 \pm 0,2$  проти  $5,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Як свідчить з таблиці 2, після застосування окситоцину в групі Б індекси васкуляризації (VI) -  $8,7 \pm 0,2$ , інтенсивності кровоплину (FI) -  $21,2 \pm 3,3$  і перфузії (VFI) -  $4,8 \pm 0,3$  майже не змінилися ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

### Характеристики перфузії міометрія у жінок досліджених груп ( $M \pm m$ )

Параметри	Групи		
	основна (n=38)	А (n=19)	Б (n=19)
VI	$9,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4^{***}$	$8,7 \pm 0,2$
FI	$26,3 \pm 2,1$	$13,5 \pm 3,2^{***}$	$21,2 \pm 3,3$
VFI	$5,1 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2^{***}$	$4,8 \pm 0,3$

Примітка: \* - відмінності середніх показників у групах достовірні при  $p < 0,05$ .

Нами також з'ясовано, що фармакологічна вазоконстрикція під впливом терліпресину має функціональний характер, оскільки морфологічне дослідження щільності гемокапілярів не засвідчило їх зменшення. Це стосувалося як об'єму мікросудин у досліджених зразках жінок групи А ( $1,62 \pm 0,09 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3 \times 10^{-2}$  для простої ЛМ і  $2,23 \pm 0,11 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3 \times 10^{-2}$  для клітинної ЛМ), так і щільності гемокапілярів, визначеної нами шляхом імуногістохімічного дослідження експресії CD34 в міомі ( $172 \pm 18,6$  CD34-позитивних локусів/ $\text{мм}^2$ ) і псевдокапсулі ( $184 \pm 26,4$  CD34-позитивних локусів/ $\text{мм}^2$ ).

При аналізі результатів гемостазіологічних досліджень було з'ясовано, що включення в профілактику інтраопераційної кровотечі терліпресину істотно не впливало на активність факторів, що характеризують як зовнішній механізм шляху згортання (протромбіновий час, відсоток протромбіну за Квіком і МНВ), так і внутрішній (АЧТЧ), а також тромбогенні і тромболітичні тенденції крові (показники тромбінового часу згортання, концентрація фібриногену і D-димера) в ранньому післяопераційному періоді, оскільки всі досліджені показники у жінок групи А достовірно не відрізнялися від аналогічних середніх показників у групі Б ( $p > 0,05$ ).

Проведені дослідження засвідчили, що кровотеча під час операції трансцервікальної міомектомії із застосуванням гістерорезектоскопії є швидше закономірним явищем, ніж виключенням. Особливо це стосується видалення між'язових вузлів з центрипітальним ростом 2-го типу, бо більша його частина зазвичай розташована в добре васкуляризованому міометрії. У деяких випадках крововтрата при міомектомії стає небезпечною, що потребує кровозаміщення та інших реабілітаційних заходів. У зв'язку з цим застосування профілактичних медикаментозних засобів зменшення об'єму кровотечі під час

трансцервікальної міомектомії є край необхідним. Перспективним у цьому відношенні є синтетичний аналог гормону задньої частки гіпофіза вазопресину – вазоконстриктор терліпресин.

Отримані нами дані свідчать про те, що після застосування терліпресину відбувається зменшення кількості функціонуючих судин, як у зоні пухлини, так і за її межами. Але деваскуляризація має тимчасовий фармакологічний характер, оскільки морфологічне й імуногістохімічне дослідження видалених вузлів підслизової лейоміоми матки довели, що гістоархітектура мікроциркуляторного русла міоматозного вузла й оточуючих його тканин після застосування терліпресину істотно не змінювалася. Зазначені нами функціональні механізми редукції судинного русла в матці під впливом терліпресину є, на нашу думку, основним чинником ефективного зменшення інтраопераційної кровотечі, оскільки механічні скорочення матки під впливом окситоцину не супроводжувалися достовірним зменшенням перфузії міометрія. Таким чином, застосування терліпресину під час трансцервікальної резекції підслизової ЛМ є однозначно більш ефективним засобом фармакологічного знекровлення матки, ніж окситоцин, який застосовується в рутинній клінічній практиці.

### ПІДСУМОК

Проведені дослідження довели, що локальне застосування вазоконстриктора терліпресину тимчасово ефективно зменшує маткову крововтрату під час операції трансцервікальної міомектомії, скорочує тривалість операції і матеріальні витрати, пов'язані з її проведенням, а також сприяє попередженню післяопераційних ускладнень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Краснопольский В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова. – М.: Изд-во «Миклош», 2008. – 160 с.
2. Миома матки и миомэктомия / В.А. Линде, М.С. Добровольский, Н.Н. Волков, А.В. Иванов. – М.: Изд-во «SweetGroup», 2010. – 94 с.
3. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский, Е.И. Сухоребрая [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. - № 1(25). – С.123-129.
4. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006. – 176 с.
5. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids / H. Divakar // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 643-654.
6. Kongnyuy E.J. A systematic review of randomized controlled trials to reduce hemorrhage during myomectomy for uterine fibroids / E. J. Kongnyuy, van den N. Broek C. S. Wiysonge // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 100, N 1. – P. 4-9.

7. Oxytocin during myomectomy: a randomized study / A. Agostini, I. Ronda, F. Franchi, F. Bretelle [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 118, N 2. – P. 235-238.

8. Ultrasonographic prediction of the efficacy of GnRH agonist therapy before laparoscopic myomectomy / F. Zullo, M. Pellicano, C. Di Carlo, R. De Stefano [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 1998. – Vol. 5, N 4. – P. 361-366.

9. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study / J. L. Marino, B. Eskenazi, M. Warner, S. Samuels [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19, N 10. – P. 2350-2355.

10. Wamsteker K. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension / K. Wamsteker, M.H. Emanuel, J.H. de Kruif // Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 82, N 5. – P. 736-740.

## REFERENCES

1. Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Buyanova SN. [Reproductive problems operated uterus]. M.: Izdatel'stvo «Miklosh», 2008;160. Russian.

2. Linde VA, Dobrovolskiy MS, Volkov NN, Ivanov AV. [Uterine fibroids and myomectomy]. M.: Izdatel'stvo «SveeGroup», 2010;94. Russian.

3. Tatarchuk TF, Kosey NV, Mogilevskiy DM, Sukhorebraya EI, Shakalo IN. [Modern aspects of conserving therapy of uterine leiomyoma]. Reproktivnoe zdorov'e zhenshchiny. 2006;1(25):123-9. Russian.

4. Tikhomirov AL, Lubnin DM. [Uterine fibroids]. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo», 2006;176. Russian.

5. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008;22(4):643-54.

6. Kongnyuy EJ, van den N. Broek, Wiysonge CS. A systematic review of randomized controlled trials to

reduce hemorrhage during myomectomy for uterine fibroids. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2008;100(1):4-9.

7. Agostini A, Ronda I, Franchi F, Bretelle F. Oxytocin during myomectomy: a randomized. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005;118(2):235-8.

8. Zullo F, Pellicano M, Di Carlo C, De Stefano R. Ultrasonographic prediction of the efficacy of GnRH agonist therapy before laparoscopic myomectomy. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 1998;5(4):361-6.

9. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S. [et al.] Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. Hum. Reprod. 2004;19(10):2350-5.

10. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet. Gynecol. 1993;82(5):736-40.



УДК 616.711-001-002.1-092.4:615.84

**В.І. Цимбалюк\***,  
**Л.А. Дзяк**,  
**М.М. Сальков**,  
**О.Г. Родинський**,  
**С.С. Ткаченко**

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ СПІНАЛЬНОЇ ТРАВМИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*КЗ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»  
Відділення відновної нейрохірургії\**

*Київ, 04050, Україна*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології*

*(зав. – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)*

*Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*SE "Institute of neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of AMS of Ukraine"*

*Restorative Neurosurgery Department*

*Kyiv, 04050, Ukraine*

*SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"*

*Department of physiology*

*Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*e-mail: salkov@ua.fm*

**Ключові слова:** *електронеїростимуляція, кортексин, спінальна травма*

**Key words:** *electroneurostimulation, cortixin, spinal injury*

**Реферат.** Экспериментальное исследование эффективности местного применения электронейростимуляции, кортексина и метилпреднизолон в остром периоде спинальной травмы. Цимбалиук В.И., Дзяк Л.А., Сальков Н.Н., Родинский А.Г., Ткаченко С.С. Были поставлены задачи исследовать в электрофизиологическом эксперименте на лабораторных крысах влияние местного применения электронейростимуляции, кортексина и метилпреднизолон в остром периоде спинальной травмы. У животных осуществлялась половинная перерезка спинного мозга в ниже-грудном отделе с целью моделирования синдрома Броун-Секара. Препараты вводили субдурально 1 раз в сутки в дозе 0,03 мг для кортексина и 0,7 мг для метилпреднизолон в течение 72 часов. Электрофизиологические исследования проводили с помощью стандартной электрофизиологической аппаратуры. Достоверных изменений биоэлектрических показателей функционирования нервно-мышечного комплекса во время местного применения электростимуляции, как и при введении метилпреднизолон, обнаружить не удалось. Однако локальное применение препарата кортексин в условиях травматического повреждения спинного мозга, благодаря антиоксидантному и нейротрофическому эффекту, приводит к улучшению биоэлектрических показателей, что проявляется в достоверном ( $p < 0,05$ ) увеличении на 33% амплитуды фоновой импульсации электромиограммы покоя и увеличении частоты спонтанных осцилляций на 29,82%.

**Abstract.** Experimental study of effectiveness of local application of electroneurostimulation, cortexin and methylprednisolone in acute spinal cord injury. Tsybaliuk V.I., Dzyak L.A., Sal'kov N.N., Rodinsky A.G., Tkachenko S.S. The tasks were to investigate the effect of topical electroneurostimulation, cortexin and methylprednisolone in acute spinal cord injury in electrophysiological experiments on laboratory rats. The animals underwent half transection of the spinal cord in the lower-thoracic area to simulate Brown-Sequard's syndrome. Drugs were administered subdurally once daily in the dose of 0.03 mg for cortexin and 0.7 mg for methylprednisolone during 72 hours. Electrophysiological studies were carried out using standard electrophysiological apparatus. Reliable changes of bioelectric indicators in neuromuscular complex during topical application of electrical stimulation, as well as in administered methylprednisolone, failed to be found. However, local application of cortexin in terms of traumatic spinal cord injury due the antioxidant and neurotrophic effect results in improvement of bioelectrical indicators; this is manifested in reliable ( $p < 0.05$ ) increase of amplitude of the background electromyogram impulses at rest by 33% and increase of spontaneous oscillations frequency by 29.82%.

Травматичне пошкодження спинного мозку характеризується біфазним перебігом з розвитком вторинних змін, що включають нейротрансмітерний дисбаланс, глутаматергічну ексайтотоксичність, нейрозапалення, оксидантний стрес, що призводять до розвитку набряку, апоптозу та некрозу нейрональних клітин. У зв'язку з цим пошук оптимальних методів лікування хреботно-спинномозкової травми в гострому періоді є актуальною проблемою. Нами вперше проведено дослідження впливу місцевого використання нейропептидів на прикладі кортексину, глюкокортикостероїдів на прикладі метилпреднізолону та впливу электронейростимуляції в гострому періоді спінальної травми.

Системне використання метилпреднізолону і кортексину, застосування епідуральної електронейростимуляції в пізньому періоді, в лікуванні хреботно - спинномозкової травми характеризується високою ефективністю. Як відомо з експериментальних даних, під дією слабого електричного струму може стимулюватися спраутинг аксонів, посилюватися ріст регенеруючих аксонів та дендритів. Також відомо, що під впливом електростимуляції аксони ростуть у напрямку до катода [9, 15]. Цікавими є результати щодо застосування епідуральної електростимуляції спинного мозку в експерименті, де, поряд з хірургічним лікуванням, застосовували

метод епідуральної електростимуляції у 60 тварин протягом 14 тижнів і отримали кращі результати у відновленні рухів порівняно з контрольною групою, де в післяопераційному періоді тварини отримували лише стероїдну терапію [10].

У контексті проблеми, яку ми вивчаємо, особливу увагу слід звернути на кортексин (Cortexin) - препарат пептидної структури, отриманий шляхом ферментативного гідролізу тканин мозку телят або свиней. Препарат містить комплекс лівообертаючих амінокислот і біологічно активних поліпептидів з молекулярною масою від 1 до 10 кДа. Механізм дії кортексину насамперед пов'язаний з його метаболічною активністю: він, вільно долаючи гематоенцефалічний бар'єр, регулює співвідношення гальмівних та збуджуючих нейромедіаторів, рівень серотоніну і дофаміну, надає ГАМКергічні впливи, має антиоксидантну активність, нормалізує глутамат - кальцієві каскади, уповільнює процеси апоптозу. Фармакологічну дію кортексину досліджували при лікуванні черепно - мозкової травми та її наслідків, енцефалопатіях різного генезу, гострих і хронічних енцефалітах і енцефаломієліті, у складі комплексної терапії епілепсії, різних формах дитячого церебрального паралічу - у всіх випадках фахівці виявляли достовірний клінічний ефект препарату [1, 2].

Іншим фармакологічним препаратом, що становить інтерес для наших досліджень, є метилпреднізолон - синтетичний глюкокортикостероїд, який за фармакологічними властивостями близький до гідрокортизону, проте перевершує його за активністю. Цей препарат чинить виражену протизапальну, імуносупресивну, протиалергічну та протишокову дію. Препарат стимулює стероїдні рецептори та індукує утворення білків – ліпокортинів, що мають протинабрякову активність. Відомо, що метилпреднізолон гальмує розвиток лімфоїдної та сполучної тканини, в тому числі ретикулоендотелію; пригнічує активність гіалуронідази та знижує проникність капілярів. Застосування метилпреднізолону, згідно з дослідженням NASCIS II, розпочате протягом перших 8 годин після травми, покращує неврологічний результат. Найімовірніше, позитивна дія метилпреднізолону зумовлена стабілізацією клітинних і судинних мембран та запобіганням набряку аксонів. Дослідження NASCIS III показало, що ефективність введення препарату відзначається в перші 3 години, тривалість введення відповідає 24 годинам. Якщо введення препарату розпочато в проміжок між 3 і 8 годинами, тривалість введення відповідає 48 годинам. У більш пізній термін використання метилпреднізолону у пацієнтів з хребетно-спинномозковою травмою не рекомендується [13, 16]. Разом з цим треба підкреслити високу частоту ускладнень під час використання препарату в лікуванні спінальної травми.

Незважаючи на викладені вище суттєві факти, експериментальних даних щодо ефективного місцевого використання електростимуляції та зазначених фармакологічних препаратів у гострому періоді спінальної травми в літературі нами знайдено не було, що й зумовило мету нашого дослідження.

Виходячи з аналізу інформаційного масиву та актуальних проблем спінальної нейрохірургії, нами були поставлені завдання дослідити в електрофізіологічному експерименті на лабораторних щурах:

1. Вплив електростимуляції в гострому періоді спінальної травми.
2. Вплив локального введення кортексину в гострому періоді спінальної травми.
3. Вплив локального введення метилпреднізолону в гострому періоді спінальної травми.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Було сформовано 4 групи тварин: три експериментальних – з місцевою електростимуляцією, місцевим введенням кортексину, місцевим вве-

денням метилпреднізолону – та контрольна група, з кількістю 20 лабораторних щурів у кожній. У тварин всіх груп здійснювався половинний перетин спинного мозку в нижньо-грудному відділі, тобто моделювався синдром Броун - Секара.

З метою проведення електростимуляції встановлювалися електроди вище і нижче рівня перерізаня мозку. Параметри стимуляції відповідали 400 мкс та 8-200 Гц. Сеанс проводили протягом 3-х діб.

Для дослідження місцевого впливу введення кортексину і метилпреднізолону через порт встановлювали систему з поліхлорвінілової трубки, через яку вводили препарат субдурально 1 раз на добу, протягом 72-х годин. Доза кортексину становила 0,03 мг 1 раз на добу. Доза метилпреднізолону відповідала 0,7 мг 1 раз на добу. Більш високі дози введення метилпреднізолону викликали загибель тварин протягом перших 2-х діб. Шви знімали на 7-му добу. На 21 день проводили електроміографічне дослідження литкових м'язів на обох нижніх кінцівках. Після досліду виконувалася евтаназія, проводилося вилучення спинного мозку на 2 мм вище і нижче зони перетину для подальшого біохімічного дослідження.

Електрофізіологічні дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятора ЕСУ-2, підсилювача УБП 2-03, осцилографа С-1-83, аналогоцифрового пристрою з реєстрацією на комп'ютері). Отримані результати обробляли за допомогою статистичних методів з визначенням середнього (M), помилки середнього (m), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ) для подальшого аналізу за критерієм Стьюдента з визначенням рівня достовірності (p).

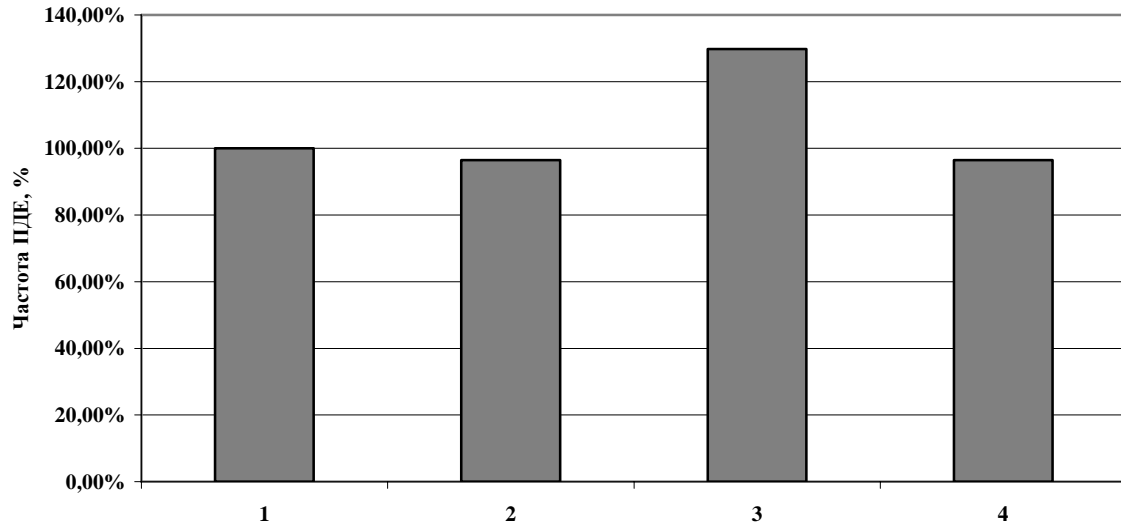
Експерименти з лабораторними тваринами відповідали етичним вимогам Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів. Евтаназію тварин по закінченні експерименту проводили шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У всіх чотирьох групах тварин з боку пошкодження спинного мозку на фоні інтерферційної електроміограми (ЕМГ), амплітуду якої було нами прийнято за 100%, спостерігались високоамплітудні фасцикуляції, амплітуда яких становила 300-875%. Частота фасцикуляцій у контрольній групі дорівнювала  $28,5 \pm 0,5$  Гц, що було прийнято за 100%. У групах з місцевою електростимуляцією та місцевим введенням

метилпреднізолону частота фасцикуляцій змінювалась недостовірно ( $p > 0,05$ ) та становила 96,49% ( $27,5 \pm 0,5$ Гц). У групі ж з місцевим вве-

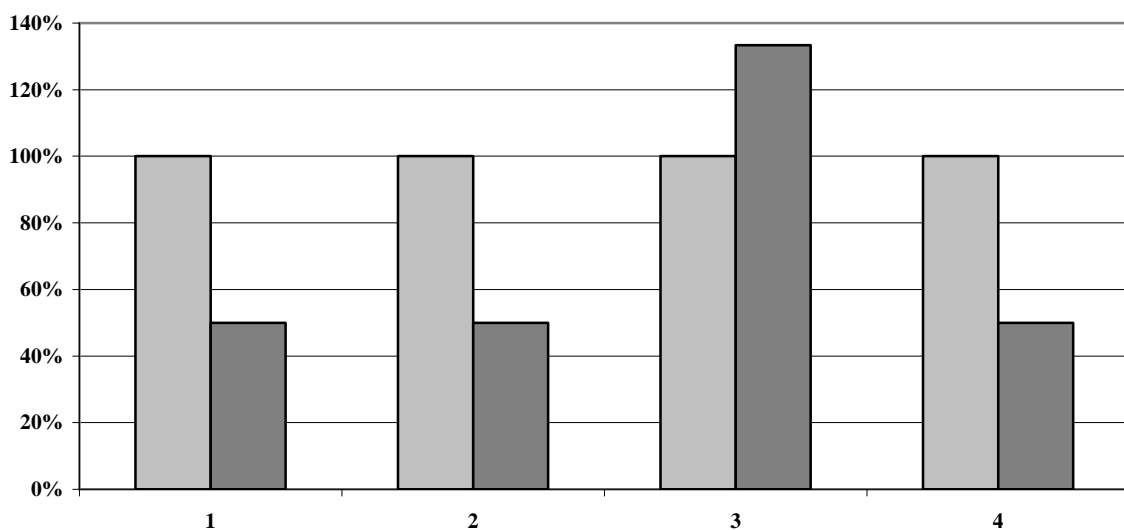
денням кортексину цей показник достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшувався і становив 129,82% ( $37 \pm 0,5$ Гц) (рис.1).



**Рис. 1.** Частота фонових потенціалів рухових одиниць (ПРО) литкового м'яза з боку перетину спинного мозку: 1 – контрольна група (прийнято за 100%), 2 – місцева електростимуляція, 3 – місцеве введення кортексину, 4 – місцеве введення метилпреднізолону

Також виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження амплітуди інтерференційної ЕМГ з боку пошкодження по відношенню до інтактної сторони до 50% у контрольній групі, групі з електростимуляцією та групі з введенням метилпред-

нізолону. Разом з цим у тварин, що отримували місцеве введення кортексину, амплітуда фонові ЕМГ достовірно ( $p < 0,05$ ) зростала до 133% (рис.2).



**Рис. 2.** Амплітуда міограми литкового м'яза з боку перетину спинного мозку (Б) порівняно з міограмою інтактної сторони, що прийнято за 100% (А): 1 – контрольна група, 2 – місцева електростимуляція, 3 – місцеве введення кортексину, 4 – місцеве введення метилпреднізолону

У патогенезі травматичного пошкодження спинного мозку діють два основні взаємопов'язані механізми загибелі клітин – некроз, пов'язаний з первинним ушкодженням тканин у момент травми, та апоптоз, пов'язаний з дією збуджуючих амінокислот (глутамат), іонів Ca<sup>2+</sup>, медіаторів запалення, ішемії і т.д. Відбувається загибель нейронів мікро- та олігодендроглії, олігодендроцитів. Зрозуміло, що все це призводить до висхідної і низхідної дегенерації і демієлінізації нервових провідників, загибелі частини аксонів і глії [3, 7, 8].

Виявлене нами зростання амплітуди ЕМГ тоїчної активності спокою (рис. 2) у групі тварин з введенням кортексину, порівняно з контрольною групою, можна пояснити антиоксидантними, антиішемічними та нейротрофічними ефектами цього препарату. Антиоксидантні властивості кортексину зумовлені гальмуванням процесів вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів через збільшення у тканинах рівня супероксиддисмутази (СОД), а також позитивним впливом на гомеостаз мікроелементів (магнію, калію, селену, марганцю, ванадію), що мають антиоксидантні властивості [1, 4]. В інших дослідженнях також було показано, що кортексин гальмує утворення супероксидного аніон-радикала, монооксиду азоту і кінцевих продуктів деградації жирних кислот [5]. Як антиішемічний засіб препарат, з одного боку, зменшує потреби мозку в кисні, формуючи його підвищену резистентність до факторів ішемії – гіпоксії, а з іншого – посилює аеробний метаболізм, достовірно знижуючи рівень лактату в нервовій тканині [2, 17]. Нейротрофічні ефекти препарату зумовлюють підвищену виживаність клітин мозку в умовах припинення їх нейротрофічної підтримки з боку клітин – мішеней і недостатності кисню і глюкози [17] і пов'язані із захистом цитоскелета нейронів внаслідок інгі-

бування кальцій-залежних протеаз, у тому числі кальпаїна, і збільшення експресії мікротубулярного кислого протеїну 2 (MAP2) [11]. Крім того, кортексин підвищує експресію гена транспортера глюкози (GLUT - 1) через гематоенцефалічний бар'єр, збільшуючи, таким чином, її транспорт до головного та спинного мозку в умовах ішемії [12, 14].

Зростання частоти осциляцій (рис. 1) на ЕМГ ушкодженої сторони в групі тварин, що отримували кортексин, ймовірно, пов'язано з активною взаємодією пептидів кортексину з нейротрансмітерними системами, підвищуючи функціональну взаємодію нейронів і клітин глії, покращуючи синаптичну передачу і пластичність тканини мозку [17], а також з дією інсуліноподібного фактора росту (IGF-I), що виконує роль аутокринного або паракринного агента проліферації нейрональних і гліальних клітин та полегшує їх диференціювання і переживання. Показано, що IGF-I захищає моторні нейрони від клітинної загибелі в умовах пошкодження, сприяє регенерації аксонів та промотує спрутинг нервових закінчень і збільшує розміри нейромускулярних контактів [6].

#### ПІДСУМОК

Достовірних змін біоелектричних показників функціонування нервово-м'язового комплексу під час місцевого застосування електростимуляції та введення метилпреднізолону виявити не вдалось. Проте локальне застосування препарату кортексин, за умов травматичного пошкодження спинного мозку, завдяки антиоксидантному та нейротрофічному ефектам приводить до покращення біоелектричних показників, що проявляється у збільшенні амплітуди фонові імпульсації електроміограми спокою та збільшенні частоти спонтанних осциляцій.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акрас А. Церебролизин: общие сведения / А. Акрас // 3-й междунар. симпозиум по церебролизину. – М., 1991. – С. 5.
2. Виндиш М. Церебролизин – последние результаты в оценке мультимодального действия препарата / М. Виндиш // 3-й междунар. симпозиум по церебролизину. – М., 1991. – С. 81–86.
3. Гейли Р.Л. Неотложная ортопедия. Позвоночник / Р.Л. Гейли, Д.У. Спайт, Р.Р. Симон [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1995. – 432 с.
4. Громова О.А. Церебролизин: новые грани воздействия / О.А. Громова, Т.В. Авдеенко, Е.М. Бурцев

- // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 36–37.
5. Кластогенные, анеугенные, прооксидантные и антиоксидантные свойства некоторых нейротропных препаратов / Д.Д. Гайнетдинова, В.В. Семенов, М.Ф. Исмагилов, В.С. Харитонов // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 58–62.
6. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание / под ред. О.А. Гомазова. – М., 2004. – С. 299.
7. Ромоданов А.П. Некоторые проблемы травмы позвоночника и спинного мозга по данным зарубежной

литературы текст. / А.П. Ромоданов, К.Э. Рудяк // Вопросы нейрохирургии. – 1980. – № 1. – С. 56–61.

8. Стихина Н.Г. Екатеринбург Клинико–нейрофизиологические аспекты последствий тяжелой позвоночно–спинномозговой травмы при разных уровнях повреждения спинного мозга и возможности восстановительного лечения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Н.Г. Стихина. – Екатеринбург, 2006. – 21 с.

9. Цимбалюк В.І. Реконструктивно–відновна хірургія спинного мозку / В.І. Цимбалюк, Ю.Я. Ямінський. – К.: Авіцена, 2009. – 248с.

10. An imposed oscillating electrical field improves the recovery of function in neurologically complete paraplegic dogs / R.B. Borgens, J.P. Toombs, G. Breur [et al.] // J. Neurotrauma. – 1999.–Vol. 16, N 7. – P. 639–657.

11. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons / M. Hartbauer, B. Hutter–Paier, G. Sko-

fitsch [et al.] // J. Neural. Transm. – 2001. – Vol. 108, N 4. – P. 459–473.

12. Bowes M.P. Monoclonal antibody to the ICAM–1 adhesion site reduces neurological damage in a rabbit cerebral embolism stroke model / M.P. Bowes, J.A. Zivin, R. Rothlein // Exp. Neurol. – 1993. – Vol. 119. – P. 215–219.

13. Bracken M.B. Steroids for Acute Spinal Cord Injury (Review) / M.B. Bracken // Cochrane Library. – 2012. – Issue 10. – P. 1–51.

14. Cerebrovascular Disease / E.I. Gusev, V.I. Skvortsova, N.F. Myasoedov [et al.]. – 1999. – Vol. 9. – P. 126.

15. Functional electrical stimulation helps replenish progenitor cells in the injured spinal cord of adult rats / D. Becker, D.S. Gary, E.G. Rosenzweig [et al.] // Exp. Neurol. – 2010. – Vol. 222, N 2. – P. 211–218.

16. Holtz A. Spinal Cord Injury / A. Holtz, R. Levi // Oxford university press, 2010. — P. 9–162, 175–186, 253–302.

17. Windisch M. Neuropsychiatry / M. Windisch, A. Piswanger – 1987. – Vol. 1, N 2. – P. 83–88.

## REFERENCES

1. Akras A. [Cerebrolysin: general information]. 3–y mezhdunarodnyy simpozium po tserebrolizinu. Moscow. 1991;5. Russian.

2. Vindish M. [Cerebrolysin – latest results in the evaluation of multimodal drug action]. 3–y mezhdunarodnyy simpozium po tserebrolizinu. Moscow. 1991;81–86. Russian.

3. Geyli RL, Spayt DU, Simon PP. [Emergency orthopedics. spine text]. Moscow. Meditsina. 1995;432. Russian.

4. Gromova OA, Avdeenko TV, Burtsev EM. [Cerebrolysin new faces exposure] Zhurn. nevrol. i psikiatr. 1998;1:36–37. Russian.

5. Gaynetdinova DD, Semenov VV, Ismagilov MF, Kharitonov BC [Clastogenic, aneugenic, prooxidant and antioxidant properties of some neurotropic drugs]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2006;3(69):58–62. Russian.

6. [Neurotrophic factors brain. Reference edition]. Gomazgov OA, editor. Moscow. 2004;12–61, 258–99. Russian.

7. Romodanov AP, Rudyak KE. [Some injury problems of the spine and spinal cord according to foreign literature]. Voprosy neyrokhirurgii. 1980;1:56–61. Russian.

8. Stikhina NG. [Clinical and neurophysiological aspects of the consequences of a severe spinal cord injury at different levels of spinal cord injury and the possibility of rehabilitation treatment (dissertation)]. Ekaterinburg; 2006. Russian.

9. Tsimbalyuk VI, Yamins'kiy YY. [Reconstructive surgery of the spinal cord]. Kiiiv. Avicena. 2009;248. Russian.

10. Borgens RB, Toombs JP, Breur G, Widmer WR, Waters D, Harbath AM, March P, Adams LG. An imposed oscillating electrical field improves the recovery of function in neurologically complete paraplegic dogs. J Neurotrauma. 1999;16(7):639–57.

11. Hartbauer M, Hutter–Paier B, Skofitsch G et al. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons J. Neural. Transm. 2001;108(4):459–73.

12. Bowes MP, Zivin JA, Rothlein R. Monoclonal antibody to the ICAM–1 adhesion site reduces neurological damage in a rabbit cerebral embolism stroke model. Exp Neurol. 1993;119:215–9.

13. Bracken M.B. Steroids for Acute Spinal Cord Injury (Review). The Cochrane Library. 2012;10:1–51.

14. Gusev EI, Skvortsova VI, Myasoedov NF et al. Cerebrovascular Disease 1999;9:126.

15. Becker D, Gary DS, Rosenzweig EG, Grill WM, McDonald JW. Functional electrical stimulation helps replenish progenitor cells in the injured spinal cord of adult rats. Exp. Neurol. 2010;222(2):211–8.

16. Holtz A, Levi R. Spinal Cord Injury. Oxford university press. 2010. 9–162, 175–86, 253–302.

17. Windisch M, Piswanger A. Neuropsychiatry. 1987;1(2):83–88.





## **АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра хирургии № 1  
(зав. – д. мед. н., проф. Я.С. Березницкий)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of Surgery N 1  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: rob\_molch@yahoo.com

**Ключевые слова:** опухоль, мочевого пузыря, пробиотики, инфекция мочевых путей  
**Key words:** tumor, urinary bladder, probiotic, urinary tract infection

**Реферат.** Антимікробна активність пробіотиків у хворих з пухлинами сечового міхура. Молчанов Р.М. Хронічна інфекція сечових шляхів є фактором ризику, що сприяє погіршенню перебігу пухлин сечового міхура. Використання пробіотиків, що мають антагоністичний вплив на патогенну мікрофлору та імунокоригуючий ефект, для профілактики й лікування хронічної інфекції сечових шляхів у хворих на пухлини сечового міхура, є актуальним і перспективним напрямком. Метою дослідження було вивчення антимікробного і протизапального ефекту однократної інстиляції лактобактерій і аерококів у сечовий міхур у хворих на пухлини сечового міхура. 35 хворим на пухлини сечового міхура в передопераційному періоді здійснювали однократну інстиляцію пробіотиків лактобактерину та а-бактерину. Контроль бактеріурії, лейкоцитурії, вмісту лактобактерій і аерококів у сечі здійснювали перед і через 1, 3, 6 й 24 години після інстиляції. Виявлено вірогідне зниження рівня бактеріурії в обох групах хворих. Вміст лактобактерій і аерококів у сечі пацієнтів поступово знижувався аж до повної елімінації через 24 години ( в 1 пацієнта, який одержував лактобактерин (12,5%), і в 9 пацієнтів, які одержували а-бактерин (40,9%). Дослідження лейкоцитурії не виявило вірогідної динаміки протягом періоду спостереження в обох групах. Таким чином, внутрішньоміхурова інстиляція пробіотиків лактобактерину й а-бактерину приводить до пригнічення уропатогенної мікрофлори у хворих на пухлини сечового міхура; у більшості пацієнтів мимовільна елімінація лактобактерій і аерококів з сечового міхура відбувається протягом 1 доби.

**Abstract.** Antibacterial activity of probiotics in bladder tumor patients. Molchanov R.N. The chronic urinary tract infection (UTI) is a risk factor that worsens a natural course of bladder tumors. Using of probiotics, possessing antagonistic influence on pathogenic microflora and immunocorrection effect, for preventive maintenance and treatment of a chronic UTI in bladder tumor patients is an actual and perspective direction. The goal of the research was studying antimicrobial and anti-inflammatory effect of a single bladder instillation of either lactobacilli or aerococci in bladder tumor patients. In the preoperative period a single bladder instillation with either lactobacterin or a-bacterin preparation to 35 bladder tumor patients was done. Bacteriuria, leucocyturia, lactobacilli and aerococci count in urine were measured before and in 1, 3, 6 and 24 hours after instillation. Decrease in bacteriuria level in both groups of patients was revealed. Lactobacilli and aerococci count in urine gradually decreased up to complete elimination in 24 hours (in 1 patient who received lactobacterin (12,5 %) and in 9 patients who received a-bacterin (40,9 %). Leucocyturia study did not show statistically confidence dynamics throughout the observation period in both groups. Thus, bladder instillation with lactobacterin or a-bacterin leads to suppression of uropathogenic microflora in bladder tumor patients; in the majority of patients spontaneous elimination of lactobacilli and aerococci occurs within 24 hours.

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одним из наиболее распространенных видов инфекций. Неосложненные ИМП чаще встречаются у женщин и представлены острыми циститами и пиелонефритами. Осложненными ИМП болеют как мужчины, так и женщины разных возрастных категорий. Осложненная ИМП в большинстве случаев имеет хроническое течение и для нее характерно наличие функциональных

или органических патологических изменений мочевых путей [10]. Хроническая инфекция, в частности хронический цистит, является фактором, предрасполагающим и сопутствующим перерождению переходноклеточного эпителия, приводящему к развитию опухолей мочевого пузыря, особенно при хроническом воздействии производственных канцерогенов и радиоактивного излучения [6, 15]. Кроме того, хронический

цистит является одним из важных факторов развития плоскоклеточного рака или плоскоклеточной метаплазии на фоне переходноклеточного рака мочевого пузыря, для которых характерно более агрессивное течение [13]. Часто встречающаяся полирезистентность микрофлоры и ослабление как местного, так и общего иммунитета у пациентов, страдающих опухолями мочевого пузыря, являются факторами, осложняющими лечение хронической инфекции мочевых путей [7, 9].

В последнее время существует множество публикаций об эффективности использования пробиотиков для лечения инфекций различных локализаций. Проявляя антагонистические свойства в отношении патогенной микрофлоры, пробиотики обладают способностью к стимуляции иммунитета [8].

Наиболее часто применяемыми в лечебной практике пробиотиками являются лактобактерии, которые используются для лечения воспалительных процессов различных локализаций. Пероральное использование лактобактерий является признанным методом лечения дисбиозов [11]. Среди пробиотиков также заслуживают внимания *Aerococcus viridans* 167, входящий в состав препарата а-бактерин, который используется для профилактики и лечения дисбактериозов и гнойно-воспалительных процессов различных локализаций [4]. Несмотря на эффективность этих препаратов, применение их в урологической практике ограничено профилактикой инфекции мочевых путей у женщин. Данные о противоопухолевой активности некоторых штаммов лактобактерий и аэрококков получены пока только в экспериментальных исследованиях и нуждаются в дальнейшем изучении [2, 3, 12].

Учитывая особенности антагонистического воздействия данных препаратов на патогенную микрофлору, а также наличие эффекта иммунной стимуляции, применение данных препаратов для профилактики лечения хронической инфекции мочевых путей у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, является актуальной и перспективной проблемой.

Цель исследования - изучить антимикробный и противовоспалительный эффект однократной инстилляцией в мочевой пузырь препаратов лактобактерий и аэрококков у пациентов с опухолями мочевого пузыря.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 35 пациентов (мужчин - 30, женщин - 5), поступивших для лечения в урологическое отделение КУ «Областная клиническая

больница им. И.И. Мечникова» стационар с диагнозом опухоль мочевого пузыря. Средний возраст больных составил 63,1 года (от 35 до 82 лет). Все пациенты были детально ознакомлены с целью и особенностями проведения процедуры, подписано информированное согласие. После мочеиспускания, по катетеру, введенному в мочевой пузырь, вводили 5 ед. препарата лактобактерин (Биофарма), разведенного в 10 мл физиологического раствора NaCl, содержащих  $10^8$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus fermentum* или 10 мл препарата а-бактерин, содержащего  $10^8$  бактерий/мл *Aerococcus viridans* 167. Инстилляцию препаратов проводилась однократно за 1-5 суток до оперативного вмешательства. Исследовали образцы мочи, полученной путем самостоятельного мочеиспускания, в течение 1 часа до и через 1, 3, 6 и 24 часа после инстилляций. Проводили микроскопическое исследование с подсчетом количества лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи с использованием камеры Горяева. Бактериологическое исследование проводили путем посева на среду Эндо, кровяной агар с последующей биохимической идентификацией возбудителей. Количественный учет бактерий в моче проводили с использованием метода разведений. Для выявления содержания лактобактерий и аэрококков использовали соответственно среду Elliker и индикаторную питательную среду, содержащую йодид калия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистики Statistica 6.0. После проведения теста на нормальность распределения использовали непараметрическую статистику Фридмана, Манна-Уитни. Для удобства обработки результатов проведения количество бактерий и лейкоцитов предварительно подвергали логарифмированию. Разницу результатов считали статистически достоверной при значении  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 35 пациентов, которым было проведено бактериологическое и микроскопическое исследование мочи, у 5 (14,3%) посева роста не дали. Из 30 пациентов у 2 высеяны микробные ассоциации (*Ent. faecalis*+*E. coli* и *Ent. faecalis*+*St. epidermidis*), у остальных 28 высеяны монокультуры, среди которых преобладали штаммы *St. epidermidis* (табл. 1). Истинная бактериурия ( $>100\ 000$  КОЕ/мл.) наблюдалась у 15 пациентов, в то время как лейкоцитурия, свидетельствующая о наличии воспалительного процесса мочевых путей (более 4000/мл), наблюдалась у 24 пациентов.

**Результаты посева мочи больных с опухолями мочевого пузыря  
при поступлении в стационар**

Штамм	Количество	Микробные ассоциации	Истинная бактериурия	Лейкоцитурия
Отсутствие роста	5(14,3%)	-	-	1(2,9%)
Citr. freundii	1 (2,9%)	-	1(2,9 %)	1(2,9%)
E.coli	4 (11,4%)	-	2 (5,8%)	2(5,8%)
Ent.faecalis	4(11,4%)	1(2,9 %)	3 (8,3%)	3(8,3%)
Kl. pneumoniae	1 (2,9%)	-	1(2,9 %)	1(2,9%)
Ps. aeruginosa	4 (11,4%)	-	2(5,8%)	4(11,4%)
St.epidermidis	12 (34,3%)	1(2,9 %)	4(11,4%)	10 (28,6%)
St.saprophyticus	4 (11,4%)	-	2(5,8%)	2(5,8%)
<b>Всего</b>	<b>35 (100%)</b>	<b>2 (5,8%)</b>	<b>15 (42,9%)</b>	<b>24(68,6%)</b>

Бактериурия является важным фактором в диагностике мочевой инфекции. Понятие «истинной» бактериурии ( $10^5$  КОЕ/мл), предложенное Е.Н. Kass (1960) для диагностики пиелонефрита у беременных, по-прежнему широко используется в диагностике инфекций мочевых путей. Тем не менее, установлено, что не существует универсального фиксированного показателя значимой бактериурии, применимого ко всем случаям инфекции мочевых путей. Исследование пиурии является одним из способов дифференцирования колонизации мочевых путей от инфекции [1].

Исследование динамики бактериурии через 1, 3, 6 и 24 часа после инстилляцией пробиотиков в мочевой пузырь (табл. 2) показало наличие достоверных различий при исследовании динамики бактериурии как в группе пациентов, получавших лактобактерин ( $\chi^2=15,79$ ,  $p<0,003$ ), так и А-бактерин ( $\chi^2=19,22$ ,  $p<0,0007$ ), при этом, бактериурия максимально снижалась в промежутке 3-6 часов, после чего наблюдалась обратная тенденция. Известно, что лактобактерии и аэрококки обладают антагонистическими свойствами в отношении патогенной микрофлоры, что дает возможность их использования для коррекции локальных микробиоценозов. Известно, что штаммы лактобактерий подавляют рост уропатогенной *E. coli*, адгезию патогенной флоры к уротелию и могут быть эффективно использо-

ваны для профилактики цистита у женщин [14, 16]. Антагонистическое действие аэрококков установлено при лечении гнойно-воспалительных процессов различной локализации [4].

Исследование лейкоцитурии в группах сравнения не выявило достоверной динамики в течение периода наблюдения ни у пациентов, получавших лактобактерин ( $\chi^2=2,63$ ,  $p<0,62$ ), ни а-бактерин ( $\chi^2=6,36$ ,  $p<0,17$ ). Отсутствие динамики количества лейкоцитов в ответ на снижение бактериурии вероятно связано с ограниченным временем воздействия пробиотика. При этом подавление патогенных бактерий происходит намного быстрее, чем реакция местного иммунитета на снижение количества патогенной микрофлоры.

При межгрупповом сравнении уровней бактериурии и лейкоцитурии с использованием критерия Манна-Уитни достоверных различий не выявлено.

Исследование содержания бактерий-пробиотиков в моче пациентов через 1, 3, 6 и 24 часа после инстилляцией показало достоверное снижение их содержания как в группе, получавшей лактобактерин ( $\chi^2=22,95$ ,  $p<0,00004$ ), так и а-бактерин ( $\chi^2=36,69$ ,  $p<0,000001$ ), вплоть до полной элиминации к 24 часам (у 1 пациента, получавшего лактобактерин (12,5%), и у 9 пациентов, получавших а-бактерин (40,9%)).

**Динамика показателей бактериурии и пиурии после однократной внутрипузырной инстилляцией а-бактерина и лактобактерина (M±m)**

Показатели	Сроки	Группы		Критерий Манна-Уитни	
		лактобактерин (n=8)	а-бактерин (n=22)	Z	p
Бактериурия (lg)	до	4,78±0,7	3,72±1,47	0,69	0,49
	1 ч	4,34±1,22	3,47±1,43	0,85	0,39
	3 ч	4,21±1,58	2,63±0,96	1,37	0,17
	6 ч	2,81±1,07	3,04±1,19	0,92	0,36
	24 ч	3,13±1,59	3,32±1,07	0,21	0,83
Критерий Фридмана	$\chi^2$	15,78	19,21	-	-
	p<	0,003	0,0007	-	-
Пиурия	до	4,61±0,91	4,41±1,23	0,32	0,75
	1 ч	4,71±0,80	4,80±1,01	0	1
	3 ч	4,49±0,98	4,72±0,50	0,44	0,66
	6 ч	4,21±0,92	4,82±1,04	1,79	0,07
	24 ч	4,41±0,79	4,46±0,83	0,14	0,88
Критерий Фридмана	$\chi^2$	2,63	6,33	-	-
	p<	0,62	0,17	-	-
лактобактерии, аэрококки	1 ч	8,64±0,78	4,06±0,65	4,31	0,00001
	3 ч	6,80±1,29	3,57±0,68	3,91	0,00009
	6 ч	4,38±1,61	2,31± 0,43	3,55	0,0004
	24 ч	2,30±1,70	0,61±0,96	2,09	0,03
Критерий Фридмана	$\chi^2$	22,95	36,69	-	-
	p<	0,00004	0,000001	-	-

**ВЫВОДЫ**

1. Однократная внутрипузырная инстилляцией пробиотиков лактобактерина и а-бактерина у больных с опухолями мочевого пузыря приводит к подавлению уропатогенной микрофлоры.

2. У большинства пациентов самопроизвольная элиминация лактобактерий и аэрококков происходит в течение 1 суток, что свидетельствует о необходимости повторных введений препаратов для достижения пролонгированного антагонистического эффекта.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов. - 2-е изд. / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.  
 2. Молчанов Р.М. Вплив бактеріального фактора на розвиток рака сечового міхура в експерименті

на тваринах / Р.М. Молчанов, А.С.Короленко // Урологія. – 2006. – № 4 – С. 35-37.  
 3. Риженко С.А. Дослідження дії пробіотичного штаму *A. viridans* 167 на перещеплювані культури клітин /

С.А. Риженко, Г.М. Кременчуцкий, М.О. Бредіхіна // Ан. Инст. Мечнікова -2007. – № 1. – С. 19-22.

4. Роль микроэкологии организма человека и принципы ее коррекции: (Теоретические и практические подходы к регуляции микробиологии человека) / Г.Н. Кременчуцкий (ред.). — Д.: Пороги, 2003. — 232 с.

5. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection / S. Uehara, K. Monden, K. Nomoto [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2006. – Vol. 28, N 1. – P. 30-34.

6. Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer / J. Ferris, J. Garcia, O. Berbel [et al.] // *Actas. Urol. Esp.* – 2013. – Vol. 37, N 8. – P. 513-522.

7. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009) / I. Linhares, T. Raposo, A. Rodrigues [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 19-33.

8. Hatakka K. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases--clinical evidence / K. Hatakka, M. Saxelin // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14, N 14. – P. 1351-1367.

9. Ingersoll M.A. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa / M.A. Ingersoll, M.L. Albert // *Mucosal immunology.* – 2013. – Vol. 6, N 6. – P. 1041-1053.

10. Pallett A. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria / A. Pallett, K. Hand // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65, N 3. – P. 25-33.

11. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients / D. Jonkers, J. Penders, A. Masclee [et al.] // *Drugs.* – 2012. – Vol. 72, N 6. – P. 803-823.

12. Reid G. Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women / G. Reid // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42, N 3. – P. 234-236.

13. Squamous cell lesions of the urinary bladder / S. Rausch, N. Gaisa, R. Youssef [et al.] // *Urologe A.* – 2014. – Vol. 53, N 3. – P. 70-74.

14. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review / G. Schmiemann, E. Kniehl, K. Gebhardt [et al.] // *Deutsches. Arzteblatt. International.* -2010. – Vol. 107, N 21. – P. 361-367.

15. Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident / A. Romanenko, A. Kakehashi, K. Morimura [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2009. – Vol. 30, N 11. – P. 1821-1831.

16. Vaginal Lactobacillus isolates inhibit uropathogenic Escherichia coli / F. Atassi, D. Brassart, P. Grob [et al.] // *FEMS. Microbiol. Lett.* – 2006. – Vol. 257, N 1. – P. 132-138.

## REFERENCES

1. Borovikov V. [STATISTICA: the art of computer data analysis for professionals]. 2nd ed. St.Petersburg: Piter; 2003. Russian.

2. Molchanov RM, Korolenko AC. [Influence of bacterial factor on the development of bladder cancer in experiment on animals]. *Urologia.* 2006(4):35-7. Ukrainian.

3. Ryzhenko SA, Kremenchutsky GM, Bredikhi-na MO. [Investigation of the effect of probiotic strain A. viridans 167 on immortalized cell cultures]. *An Inst Mechnikova.* 2007(1):19-22. Ukrainian.

4. Kremenchutsky GM, Ryzhenko SA, Valchuk SI. [The role of microecology of human organism and principles of its correction]. Dnepropetrovsk: Porogi; 2003. Russian.

5. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S30-4.

6. Ferris J, Garcia J, Berbel O, Ortega JA. Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp.* 2013;37(8):513-22.

7. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC infectious diseases.* 2013;13:19-33.

8. Hatakka K, Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases--clinical evidence. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1351-67.

9. Ingersoll MA, Albert ML. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal immunology.* 2013;6(6):1041-53.

10. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 3:25-33.

11. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs.* 2012;72(6):803-23.

12. Reid G. Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S234-6.

13. Rausch S, Gaisa N, Youssef RF, Lotan Y, Stenzl A, Kalble T. [Squamous cell lesions of the urinary bladder]. *Urologe A.* 2014;53(3):368, 70-4.

14. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt international.* 2010;107(21):361-7.

15. Romanenko A, Kakehashi A, Morimura K, Wanibuchi H, Wei M, Vozianov A, et al. Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident. *Carcinogenesis.* 2009;30(11):1821-31.

16. Atassi F, Brassart D, Grob P, Graf F, Servin AL. Vaginal Lactobacillus isolates inhibit uropathogenic Escherichia coli. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;257(1):132-8.

УДК 616.126:616.9-037-053.2

**Н.Г. Порохня**

## ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра госпітальної педіатрії № 1*

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

*Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

*КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»*

*Дніпропетровськ, 49100, Україна*

*e-mail: kz-dodkb@yandex.ru*

**Ключові слова:** діти, інфекційний ендокардит, прогноз, патологія, серце

**Key words:** children, infective endocarditis, prognosis, pathology, heart

**Реферат.** Прогностические критерии развития инфекционного эндокардита у детей с патологией сердца.

**Порохня Н.Г.** Для определения наиболее информативных прогностических признаков развития инфекционного эндокардита у детей с патологией сердца на фоне бактериальных инфекций проведено исследование клинического течения 15 случаев инфекционного эндокардита у детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Группу сравнения составили 40 детей в возрасте от 5 до 17 лет с пролапсом митрального клапана. Из 19 проанализированных клинико-anamnestических диагностических признаков высокую прогностическую информативность для развития инфекционного эндокардита у детей имели: наличие фебрильной лихорадки во время проведения инфузионной терапии, оперированный врожденный порок сердца, лечение в отделении интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких, проведение внутривенных инфузий через катетер более трех суток, положительная гемокультура при обследовании во время заболевания, диагностическая катетеризация крупных сосудов. При положительном прогнозе развития инфекционного эндокардита с вероятностью 95% и больше детям проводился комплекс лечебно-профилактических мероприятий с последующим наблюдением в диспансерной группе у детского кардиоревматолога.

**Abstract.** Prognostic criteria for the development of infective endocarditis in children with heart pathology.

**Porokhnya N.G.** To determine the most informative prognostic signs of infectious endocarditis development in children with heart pathology on the background of bacterial infections clinical course of 15 cases of infective endocarditis in children aged from 1 month to 17 years was performed. The comparison group consisted of 40 children aged 5 - 17 years with mitral valve prolapse. Of 19 analyzed clinical-anamnetic predictive diagnostic features for the development of infective endocarditis in children, presence of febrile fever during infusion therapy, the operated congenital heart disease, treatment in an intensive therapy unit with mechanical ventilation, intravenous infusions through a catheter lasting more than three days, a positive blood culture during the disease course, diagnostic catheterization of large vessels were of high informative value. In a positive prognosis of infective endocarditis development with a probability of 95% and more, children underwent complex of therapeutic measures with the following observation of pediatric cardio-rheumatologist.

Незважаючи на сучасні досягнення у діагностиці та лікуванні інфекційного ендокардиту (ІЕ), це захворювання залишається суттєвою проблемою клінічної медицини, що зумовлено несвоєчасною постановкою діагнозу (50-85%), високою летальністю (70-80%) внаслідок труднощів диференціальної діагностики, торпідності перебігу, а також частої необхідності раннього хірургічного лікування [4]. При первинному зверненні до лікаря точний діагноз встановлюється лише в 19-40% хворих. В інших випадках середній строк верифікації діагнозу становить до 1,5-2 місяців, а при залученні правих відділів серця - і більш довгий термін. Але навіть при своєчасному комплексному лікуванні у 20%

пацієнтів медикаментозна терапія є неефективною, що призводить у таких хворих до формування рефрактерної серцевої недостатності, яка потребує хірургічного втручання [1, 8, 9].

На сьогодні розповсюдженість ІЕ становить 30 випадків на 1 млн населення, при цьому спостерігається постійне збільшення частоти випадків ІЕ в популяції молодих осіб за рахунок дітей з уродженими вадами серця (оперованих і не оперованих) та передуючими захворюваннями серця. При цьому частота ІЕ у дітей з уродженими вадами серця у 15-140 разів вища, ніж у загальній популяції, і за даними різних авторів сягає від 2 до 21% [3, 5, 10].

Наявність факторів ризику розвитку інфекційного ендокардиту, порушення цілісності ендотелію у поєднанні з бактеріємією є пусковим механізмом утворення мікроагрегатів або великих вегетацій. Але бактеріємія не завжди призводить до розвитку ІЕ. При цьому на практиці у більшості випадків не завжди вдається спрогнозувати, у яких хворих інфекція реалізується в ІЕ, навіть за наявності відомих факторів ризику [5]. Окрім урахування існуючих категорій ризику розвитку інфекційного ендокардиту (високого, помірного та мінімального) [5], при обстеженні дітей необхідно приділяти увагу іншим станам, які супроводжуються підвищеним ризиком бактеріємії: проведення внутрішньовенних інфузій, наявність фебрильної лихоманки під час проведення інфузійної терапії, наявність флебіту в місці стояння катетера, а також такі анамнестичні дані, як субфебрилітет неуточненої етіології, сепсис, гострий пієлонефрит, стрепто-, стафілококова інфекція в анамнезі, порожнинні операції, тонзило- та аденектомія, екстракція зуба, пломбування зубів нижче рівня ясен, інвазивні діагностичні маніпуляції (цисто- бронхо-, гастроскопія) [7].

Метою роботи було визначення найбільш інформативних діагностичних ознак для прогнозування розвитку ІЕ у дітей з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проведено спостереження клінічного перебігу 15 випадків ІЕ у дітей віком від 1 місяця до 17 років, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у кардіоревматологічному відділенні Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні. Групу порівняння склали 40 дітей відповідного віку із пролапсом мітрального клапана I-II ступеня.

При обстеженні дітей використовувались загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні (ЕКГ у спокої, доплерехокардіографія) методи дослідження згідно з протоколами діагностики і лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України №362 від 19.07.2005р.). Ультразвукове обстеження серця проводилось на ультразвуковому сканері "Acuson CV70" (Siemens) в M- та 2D- режимі, а також із застосуванням доплера в імпульсному режимі (PW) за стандартною методикою [2].

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилося із використанням альтернативного і варіаційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного кри-

терію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Для виявлення провідних анамнестичних і клінічних прогностичних факторів ризику розвитку ІЕ використовували послідовний аналіз Вальда та оцінку інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I) з поправкою Йейтса на безперервність. Інформативними вважали ознаки з коефіцієнтом (I) більше 0,6 [6].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Проведені дослідження анамнестичних і клінічних ознак можливого розвитку ІЕ в обстежених дозволили визначити найбільш інформативні прогностичні критерії (таблиця) цього захворювання у дітей з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій. Слід відзначити, що найбільш інформативними для розвитку ІЕ в дітей були: проведення внутрішньовенних інфузій через катетер протягом трьох днів і більше; наявність фебрильної лихоманки під час проведення інфузійної терапії; лікування у відділенні інтенсивної терапії з проведенням штучної вентиляції легень; оперована уроджена вада серця. Для найбільш інформативних ознак розвитку ІЕ були розраховані діагностичні коефіцієнти (ДК), при підсумовуванні яких накопичувалася діагностична інформація. Для здійснення диференційної діагностики між високою імовірністю розвитку ІЕ та його відсутністю діагностичні ознаки були розподілені в таблиці відповідно до порядку зниження їх інформативності. Підставляючи отримані під час обстеження хворого діагностичні симптоми в таблицю, знаходили відповідні їм ДК. При сумі ДК (+13) прогнозували імовірність розвитку ІЕ з вірогідністю помилки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумі (+20) – вірогідність прогнозу становила 99 % ( $p < 0,01$ ). При сумі (-13) приймалася гіпотеза про відсутність розвитку ІЕ з імовірністю помилки  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ); при сумі (-20) – ймовірність помилки була  $\leq 1\%$  ( $p < 0,01$ ). Якщо сума знаходилась у межах від (-13) до (+13), робився висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»).

Перевірка ефективності прогнозування ризику розвитку ІЕ у дітей за запропонованими діагностичними ознаками показала, що збіг прогнозованих результатів з фактичними даними становив для розвитку ІЕ (чутливість) 80,0%; для відсутності цього ускладнення (специфічність) – 92,5%, при цьому точність (безпомилковість) прогнозу становила 89,1%.

**Діагностична таблиця прогнозування розвитку інфекційного ендокардиту у дітей з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій**

Діагностична ознака	Градації ознаки	Діагностичний коефіцієнт	Інформативність загальна (I)
Наявність фебрильної лихоманки під час проведення інфузійної терапії	Так	+17	6,61
	Ні	-4,3	
Уроджена вада серця – оперована	Так	+16,7	5,82
	Ні	-3,7	
Лікування у відділенні інтенсивної терапії з проведенням штучної вентиляції легень	Так	+16,6	5,60
	Ні	-3,6	
Проведення внутрішньовенних інфузій через катетер	Більше 3-х днів	+9,5	4,61
	До 3-х днів	+0,3	
	Не було	-6,0	
Діагностична катетеризація великих судин	Так	+12,7	1,52
	Ні	-1,1	
Позитивна гемокультура при обстеженні під час захворювання	Так	+12,7	1,52
	Ні	-1,1	
Бронхоскопія	Так	+11,2	0,92
	Ні	-0,7	
Порожнинні операції в анамнезі	Так	+9,0	0,87
	Ні	-0,9	

Діагностична таблиця використовувалась для визначення прогнозу розвитку ІЕ інфекційного ендокардиту у дітей віком від 1 місяця до 17 років з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій. Відомості щодо анамнезу, клінічні ознаки, лабораторні показники для роботи з таблицею реєструвалися у дитини з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій, що викликані мікроорганізмами *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci* НАСЕК – групи та іншими, на етапі уточнення клінічного діагнозу. При позитивному прогнозі щодо розвитку ІЕ здійснювалися загальноприйняті у таких випадках дослідження, лікувальні заходи і відповідне спостереження за хворою дитиною.

**ВИСНОВКИ**

1. Високу прогностичну інформативність для розвитку ІЕ у дітей з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій мали діагностичні оз-

наки, що виявляються при збиранні анамнезу: наявність фебрильної лихоманки під час проведення інфузійної терапії, оперована уроджена вада серця, лікування у відділенні інтенсивної терапії з проведенням штучної вентиляції легень, проведення внутрішньовенних інфузій через катетер більше трьох діб, позитивна гемокультура при обстеженні під час захворювання, діагностична катетеризація великих судин.

2. Для визначення високої ймовірності розвитку ІЕ у дітей віком від 1 місяця до 17 років з патологією серця на тлі бактеріальних інфекцій доцільним є застосування розроблених прогностичних критеріїв. При позитивному прогнозі розвитку ІЕ з імовірністю 95% і більше дітям рекомендується здійснення комплексу лікувально-профілактичних заходів з подальшим спостереженням у диспансерній групі у дитячого кардіоревматолога.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Долженко М.Н. Нужно ли проводить антибактериальную профилактику инфекционного эндокардита? / М. Н. Долженко // Ліки України. – 2009. - № 1 (127). – С. 29-31.
2. Клінічна доплерівська ультразвуографія / за ред. Пола Л. Аллана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Позняка [та ін.] [пер. з англ.]. - Львів: Медицина світу, 2007.- 374 с.
3. По материалам симпозиумов и конференций: материалы 18-го Рос. Нац. Конгресса «Человек и Лекарство» // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 133.
4. Современные аспекты диагностики инфекционного эндокардита / Е.Н. Николаевский, Г.Х. Аврам, М.В. Солдатенко [и др.] // Клинич. медицина. – 2007. - № 7. – С. 4-9.
5. Уланова В.И. Инфекционный эндокардит: учеб. пособие / В.И. Уланова, В.И. Мазуров. – СПб.: ЭЛБИ, 2007. – С. 21-22.
6. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВмедА, 2002. – 266с.



7. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. - Vol. 52, N 8. – P. 676-685.

8. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide In Patients With Active Infective Endocarditis / G. Kahveci, Fatih Bayrac, Bulent Mutlu [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1429-1433. doi:10.1016/am.g.card.2006.12.071.

9. Revealing Infective Endocarditis Complications by Echocardiography: The Value of Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography / Agathi-Rosa Vrettou, Achilles Zacharoulis, Stamatios Lerakis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2013. – Vol. 54. – P. 147-149.

10. Risk factors for inhospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease / N.K. Youshinada, A. Niwa, A. Niwa [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008.- Vol.101. – P. - 114-118.

## REFERENCES

1. Dolzhenko MN. [Is it necessary to perform antibiotic prophylaxis of infective endocarditis?]. Liki Ukraïni. 2009;1(127):29-31. Russian.

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

3. [Symposium on materials and conferences: Proceedings of the 18th Russian National Congress "Man and Medicine"]. Pediatriya. 2012;91(5):133. Russian.

4. Nikolaevskiy EN, Avram GKh, Soldatenko MV. [Modern aspects of diagnosis of infectious endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2007;7:4-9. Russian.

5. Ulanova VI, Mazurov VI. [Infectious endocarditis]. Uchebnoe posobie. ELBI-Spb. 2007;21-22. Russian.

6. Yunkerov VI, Grigor'ev SG. [Mathematical and statistical processing of medical research data]. SPb.: VMedA. 2002;266. Russian.

7. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;52(8):676-685.

8. Kahveci G, Bayrac F, Mutlu B. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide In Patients With Active Infective Endocarditis. Am. J. Cardiol. 2007;99:1429-1433. doi:10.1016/am. g. card.2006.12.071.

9. Vrettou AR, Zacharoulis A, Lerakis S, Kremastionos DT. Revealing Infective Endocarditis Complications by Echocardiography: The Value of Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography. Hellenic J. Cardiol. 2013;54:147-9.

10. Youshinada NK, Niwa A, Niwa A. Risk factors for inhospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. Am. J. Cardiol. 2008;101:114-8.



УДК 616.89 – 008.454

**І.Д. Спіріна,  
С.Ф. Леонов,  
Т.Й. Шустерман,  
С.В. Рокутов,  
А.В. Шорніков**

## АТИПОВА ДЕПРЕСІЯ В СТРУКТУРІ ОРГАНІЧНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»  
кафедра психіатрії, загальної та медичної психології  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Psychiatry, General and Medical Psychology  
Dzerzhinsky st., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: kromp@yandex.ua

**Ключові слова:** атипична депресія, органічні психічні розлади, нециркулярна депресія, біполярний афективний розлад II

**Key words:** atypical depression, organic mental disorder, non-circular depression, bipolar affective disorder II type

**Реферат.** Атипичная депрессия в структуре органических психических расстройств (обзор литературы). Спирина И.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.И., Рокутов С.В., Шорников А.В. В обзоре литературы представлены современные данные о клинике и диагностике атипичных депрессий. Рубрика «атипичная депрессия»

включает разнообразные депрессивные состояния, характеризующиеся реактивно обусловленным изменением настроения, чувствительностью к межличностным контактам, инвертированными вегетативно-соматическими симптомами, такими как повышенный аппетит и гиперсомния. В статье рассматривается место атипичной депрессии в структуре органических психических расстройств. Представлены позиции зарубежных авторов, которые выделяют атипичную депрессию как нозологическую единицу в структуре биполярного аффективного расстройства II типа, рассмотрены взгляды других авторов на структуру атипичной депрессии. Проведен анализ отечественной концепции нециркулярных депрессий. Особую значимость вопросы атипичных аффективных состояний приобретают из-за подготовки международной классификации болезней 11-го пересмотра, поскольку ведется обсуждение по включению в нее биполярного аффективного расстройства второго типа, проявлением которого и считаются атипичные депрессии.

**Abstract. Atypical depression in the structure of organic mental disorders (literature review). Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Y., Rokotov S.V., Shornikov A.V.** The review of literature presents current data on clinical picture and diagnostics of atypical depression. Rubric "atypical depression" includes a variety of depressive states characterized by reactively caused changes of mood, sensitivity to interpersonal contacts, inverted vegetative and somatic symptoms such as increased appetite and hypersomnia. The article considers the place of atypical depression in the structure of organic mental disorders. Positions of foreign authors that produce atypical depression as a clinical entity in the structure of Bipolar affective disorder II type are represented, the views of other authors on the structure of atypical depression are considered. The analysis of national concept of non-circular depression is carried out. Questions of atypical affective conditions acquire special significance due to preparation of International Classification of Diseases of the 11th revision, because inclusion in it of Bipolar affective disorder II type, a manifestation of which is considered to be atypical depressions, is under discussion.

За наявними оцінками фахівців та експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я щороку психічні порушення, найпоширенішими з яких є депресія й тривожні розлади, уражають більше однієї третини населення [5]. У результаті неминучого старіння населення зростає поширеність органічної психічної патології, зокрема деменції. Так, розповсюдженість її становить 5% серед осіб старше 65 років і 20% серед осіб старше 80 років. Органічні психічні розлади є надзвичайно складною, як з медичного, так і з соціального боку, психічною патологією [22]. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України в структурі поширеності психічних розладів органічні, включаючи симптоматичні розлади психіки, виходять на перше місце і становлять 26,3% [24].

На сьогоднішній день у загальній медичній практиці першорядна увага серед всіх форм психічних порушень приділяється депресивним і тривожно-депресивним розладам. Актуальність вивчення порушень емоційної сфери в структурі органічних психічних розладів зумовлена збільшенням у популяції осіб похилого і старечого віку, поширеністю у них церебрального атеросклерозу та дисциркуляторної енцефалопатії [15]. О.К. Напрєєнко вказує на високу розповсюдженість органічних депресивних розладів, досліджуючи нециркулярні депресії [21].

Також відомо, що у пацієнтів з афективними порушеннями та з органічними психічними розладами сумарна оцінка якості життя знаходиться на незадовільному рівні [20].

Метою роботи був аналіз місця атипичних депресивних розладів у структурі органічних психічних розладів.

Термін «атипова депресія» отримує в останні роки все більше поширення. Це пов'язано передусім з тим, що депресії з атиповою клінічною картиною, часто резистентні до традиційного лікування, стали реєструватися частіше та потребують розробки нових діагностичних і терапевтичних підходів [11, 16].

Залежно від критеріїв включення та вибірки, розповсюдженість атипичних депресивних розладів становить від 15% до 36% [3, 17, 23, 39]. Частково це пояснюється даними О.В. Сердюка та ін., відповідно до яких будь-які «відхилення» від класичної клінічної картини депресії розглядаються як привід спростувати діагноз афективного розладу. Депресивні стани в таких випадках часто кваліфікують в інших рубриках [19].

Рубрика «атипова депресія» включає різноманітні депресивні стани, що характеризуються реактивно зумовленою зміною настрою, чутливістю до міжособистісних контактів (хворобливою реакцією на критику або неприйняття іншими людьми), інвертованими вегетативно-соматичними симптомами, такими як підвищений апетит і гіперсомнія.

Проте А.С. Аведисова зазначає, що термін «атипова депресія», з клінічного боку, є малоінформативним та таким, що не відображає жодної характеристики цього стану, а лише свідчить про альтернативність до типової (меланхолічної) депресії [1].

За даними закордонних дослідників атипові депресії, з одного боку, являють собою самостійну нозологічну категорію, що характеризується такими специфічними симптомами, як: реактивність настрою, гіперсомнія, гіперфагія, «свинцевий параліч», чутливість до неприйняття. З іншого боку, симптоми атипової депресії більшою мірою відображають реакцію гістрійних особистостей в умовах стресу – тобто є істероїдною дисфорією [37,40]. У той же час В.Н. Краснов зазначає, що «свинцевий параліч» є метафорою, яка характерна для скарг хворих із невротичною або органічною депресіями [13].

Regugi G. та ін. також при описі атипової депресії підкреслюють її зв'язок з тривожно-фобічними розладами, вказують на її переважну терапевтичну відповідь на препарати з групи інгібіторів моноаміноксидази [38]. Неоднозначними також можна визначити дані Ross R.L. et al., які діагностували симптоми, характерні для атипової депресії, у 52,6% обстежених пацієнтів з фіброміалгією [34].

Akiskal H.S. та Benazzi F. відводять атиповим депресіям стійке місце в структурі розладів біполярного спектру як проміжного стану між рекурентним депресивним розладом та біполярним афективним розладом типу II [33].

Варто відзначити, що рубрика «атипова депресія» виділяється в класифікації DSM-V і належить до специфічних для біполярного й межового розладів. Так, відповідно до критеріїв DSM-V, діагностика атипової депресії потребує враховувати поточні критерії великого депресивного епізоду, а також мають бути: 1) реактивність настрою - здатність відчувати принаймні 50% поліпшення настрою після контакту з позитивною подією, плюс мінімум два інші критерії; 2) підвищена сонливість – тривалість сну більше 10 годин на добу; 3) «свинцевий параліч» – відчуття важкості в кінцівках; 4) гіперфагія - підвищення апетиту або збільшення ваги; 5) відмова від міжособистісної чутливості – підвищена чутливість до критики або відмова в результаті функціональних порушень від міжособистісних контактів [35, 42].

Відповідно до МКХ-10 «атипова депресія» кодується не як варіант біполярного афективного розладу, а в рубриці «Інші депресивні епізоди» (F 32.8), у випадку наявності органічного ураження головного мозку – в рубриці «Інші уточнені психічні розлади внаслідок ураження та дисфункції головного мозку та фізичної хвороби» (F 06.8) [18].

Зараз відсутня єдина клінічна класифікація атипової депресії, особливо у хворих з орга-

нічним ураженням головного мозку. На відміну від англомовних авторів, які не розрізняють варіанти атипових депресій, А.С. Аведисова та М.П. Марачев виділяють три варіанти атипових депресій: 1) з перевагою реактивності настрою; 2) з перевагою інверсії вегетативних симптомів; 3) з перевагою чутливості до неприйняття [1, 17].

О.П. Вертоградова та С.Ю. Диков по переважному афективному компоненту розрізняють три-можні, тужливі та апатичні депресії [8, 10].

А.М. Шепенев виділяє таку синдромальну структуру атипової депресії: депресивно-дисфоричний, істеро-депресивний, депресивно-психотичний, тривожно-психотичний та астено-депресивний синдроми [31].

Згідно із запропонованою О.К. Напрєнко класифікацією, атипові депресивні розлади та органічні депресивні розлади належать до соматогенної (симптоматичної) нециркулярної депресії і цереброорганічної нециркулярної депресії [21].

І.В. Дамулін зазначає, що хворі на хронічні неврологічні захворювання більш схильні до депресії, ніж хворі з іншою соматичною патологією [6]. Афективні порушення є закономірною складовою частиною клінічної картини дисциркуляторної енцефалопатії, церебрального атеросклерозу, розсіяного склерозу тощо [4, 7, 15, 27, 32].

Д.М. Сайко визначив, що органічні депресії у хворих на хворобу Паркінсона характеризуються переважно астено-анергічним синдромом з провідними астеничними проявами і погіршенням комунікативних функцій у поведінці, а також вегетативними симптомами у вигляді зниження маси тіла, сексуальних дисфункцій, порушень апетиту та сну [25, 26].

В останні роки відзначається досить високий рівень черепно-мозкових травм - до 4 випадків на рік на 1000 дорослого населення [9]. За даними різних досліджень, більше ніж у половини хворих, які отримали черепно-мозкову травму, на різних етапах посттравматичного періоду діагностуються афективні розлади у вигляді депресивних, тривожно-депресивних, ейфоричних та маніакальних станів різних глибини та ступеня вираженості [14]. У віддаленому періоді черепно-мозкової травми депресивні порушення переважають над ейфоричними та гіпоманіакальними [9, 36].

Емоційні порушення у вигляді розладів фонових станів є найбільш значущими у хворих з енцефалопатіями зі збереженими процесами довільної регуляції психічної діяльності [29].

Серед психопатологічних порушень при вогнищевому органічному ураженні мозку су-динного й травматичного генезу найбільш часто зустрічаються депресивні або тривожно-депресивні розлади, що поєднуються з інсомнією, рідше - психопатоподібні прояви з порушеннями поведінки та адаптації хворих до умов перебування в стаціонарі [28].

Органічні афективні розлади характеризує пряма зумовленість церебральним або фізичним розладом, наявність якого має бути продемонстрована незалежним методом (наприклад, шляхом адекватних соматичних і лабораторних досліджень) або на підставі адекватних анамнестичних відомостей.

Сомато-вегетативні розлади є обов'язковим компонентом органічного депресивного синдрому та проявляються порушеннями сну, лібідо, апетиту, зміною ваги, анергією, тілесними сенсаціями (включаючи алгії) та функціональними порушеннями різних систем організму [2,30,41]. Відповідно до МКХ-10 стан атипової депресії при органічних розладах повинен відповідати загальним критеріям, які передбачають органічну етіологію, та вимогам для діагнозу F32-F33 [18].

### ПІДСУМОК

Наразі невирішеними залишаються питання розповсюдженості атипових афективних розладів, у тому числі й органічних депресивних.

Потребує уточнення сучасна структура атипової депресії, особливо при органічній патології головного мозку.

Велику увагу потрібно приділити розробці діагностичних інструментів для виявлення атипових депресій, виділенню критеріїв їх диференціації з нециркулярними депресіями та біполярним афективним розладом.

Особливої значущості ці питання набувають через підготовку нової міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11), оскільки ведеться обговорення щодо включення до неї біполярного афективного розладу II типу, проявом якого і вважаються атипові депресії.

На сучасному етапі також відсутній єдиний підхід до лікування хворих з атиповими депресивними розладами.

Відзначається нагальна потреба у створенні єдиної біопсихосоціальної моделі організації допомоги такій категорії пацієнтів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аведисова А.С. Атипичная депрессия как модель для изучения ритмологических процессов / А.С. Аведисова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 12. – С. 93-99.
2. Аведисова А.С. Депрессия и тревога: диагностика и лечение / А.С. Аведисова. – М., 2003. – 52 с.
3. Аведисова А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве / А.С. Аведисова, М.П. Марачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 18-23.
4. Андрианова Е.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадии / Е.В. Андрианова, С.Ю. Чумаков // Вестник КРСУ. – 2011. – Т. 11, № 3. – С.75-77.
5. Бремя депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах / И.Я. Гурович, Е.Б. Любов, С.А. Чапурин [ и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 3. – С. 77-82.
6. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях / И.В. Дамулин // Фарматека. – 2005. – №17. – С.25-34.
7. Данилова М.В. Клініко-психопатологічна і патопсихологічна характеристика органічного депресивного розладу при розсіяному склерозі / М.В. Данилова // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 4 (53). – С. 115-119.
8. Диков С.Ю. Влияние эсциталопрама на динамику соматовегетативных расстройств при разных типах депрессии / С.Ю. Диков, О.П. Вертоградова // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 3.-С. 17-23.
9. Казаков В.Е. Предикторы возникновения психопатологии в отдаленном периоде ЧМТ / В.Е. Казаков // Журнал психиатрии и мед. психологи. – 2013. – № 1(32). – С.35-38
10. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий / О.П. Вертоградова, И.Л. Степанов, Н.М. Максимова [и др.] // Социальная и клинич. психиатрия. – 2012. – Т.22, № 3. – С. 5-10.
11. Корзенев А.В. Преодоление резистентности депрессивных расстройств методом нейроэлектростимуляции/ А.В. Корзенев, Е.Ю. Абриталин // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 5. – С. 30-34.
12. Краснов В.Н. Органические и соматогенные депрессии в общей медицинской практике / В.Н. Краснов // Доктор.ру. – 2009. – № 4. – С. 52-54.
13. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии / В.Н. Краснов // Журн неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11. – С. 3-10.
14. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. — М.: Практическая медицина, 2011. — 432 с.

15. Любчик И.С. Динамика нарушений эмоциональной сферы у больных деменцией сосудистого генеза под влиянием разных комплексов лечения / И.С. Любчик // Таврич. журнал психиатрии. – 2007. – Т. 11, № 2 (39). – С.26–28.
16. Мазо Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению/ Г.Э. Мазо, М.В. Иванов // Психиатрия и психофармакол. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 42–45.
17. Марачев М.П. Эффективность агомелатина при терапии атипичной депрессии / М.П. Марачев // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – №3. – С. 25-30.
18. Международная классификация болезней (10-пересмотр): клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ; [пер. на рус. яз. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина]. – 2-е изд. – К.: Сфера, 2005.– 308 с.
19. МКБ-10 и клинические особенности депрессий (данные программы ЦИРКАДИАН I) / О.В. Сердюк, А.А. Овчинников, Н.А. Кутузова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – №3. – С. 52-56.
20. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга / Б.Н. Пивень, И.И. Шереметьева, Л.В. Лещенко, А.В. Плотников [и др.] // Соц. и клинич. психиатрия. – 2011. – Т.21, №1. – С. 94-99.
21. Нециркулярні депресії: монографія / за ред. О.К. Напрєєнка. – К.: Софія-А, 2013. – 624 с.
22. Петров Д.С. Сравнительные характеристики качества жизни пациентов психиатрического стационара разных нозологических групп / Д.С. Петров // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – №2. – С. 182-190.
23. Петрунько О.В. Атипичная симптоматика в клинике монополярной эндогенной депрессии / О.В. Петрунько, А.В. Швецова, Е.Г. Магонова, А.А. Хамарханова // Сибир. мед. журнал. – 2009. – № 5 – С. 73-75.
24. Пинчук И.Я. Распространённость психических расстройств в Украине / И.Я. Пинчук // Журнал АМН України, – 2010. – Т.16, № 1. — С. 168–176.
25. Сайко Д.Ю. Клинико-психопатологическая характеристика органических депрессий при болезни Паркинсона / Д.Ю. Сайко // Укр. вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 85-88.
26. Сайко Д.Ю. Патопсихологические факторы и закономерности формирования депрессий у больных болезнью Паркинсона / Д.Ю. Сайко // Медична психологія. – 2012. – № 2. – С. 69-73
27. Сосницкая Д.М. Особенности депрессивного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста / Д.М. Сосницкая, Т.В. Байдина // Бюл. мед. интернет - конференций. – 2012. – Т.2, № 9. – С. 643-645.
28. Структура психических расстройств у больных с очаговыми органическими поражениями головного мозга сосудистого и травматического генеза и нарушениями речи, выявляемыми на этапе нейрореабилитации, и принципы их психофармакотерапии / В.М. Шкловский, Д.И. Малин, Г.Н. Кобозев [и др.] // Соц. и клинич. психиатрия.– 2012. – Т. 22, № 2. – С.21-25.
29. Сухоруков В.І. Особливості емоційних розладів у хворих на енцефалопатії різного генезу / В.І. Сухоруков, Н.М. Привалова, І.А. Сербіненко // Укр. вісник психоневрології. – 2011. – Т.19, №3. – С.74-77.
30. Фава М. Депрессия, соматические симптомы и антидепрессивная терапия (расширенный реферат) / М. Фава // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 164–166.
31. Шепенев А.М. Клиническая динамика атипичной депрессии при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина / А.М. Шепенев // Сибир. вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3(54). – С. 96-97.
32. Яхно Н. Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т.10, №12–13. – С. 531–551.
33. Akiskal H.S. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? / H.S. Akiskal, F. Benazzi // J. Affect Disord. – 2005. – Vol. 84, N 2-3. – P. 209-217.
34. Atypical depression is more common than melancholic in fibromyalgia: an observational cohort study / R.L. Ross, K.D. Jones, R.L. Ward [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2010. – N11. – P. 120-133.
35. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition / American Psychiatric Association. – Arlington, VA. – 2013. – 950 p.
36. Koponen S. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: 30 year follow-up study/ S. Koponen, T. Taiminen // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159, N 8. – P. 1315–1321.
37. Parker G.B. Atypical depression: a valid subtype? / G.B. Parker, M.E. Thase // J. Clin. Psychiat. – 2007. – Vol. 68, N 3. – P. 8.
38. Perugi G. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? / G. Perugi, M. Fornaro, H.S. Akiskal // World Psychiatry. – 2011. – N 10. – P. 45-51.
39. Quitkin F.M. Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence, and treatment / F.M. Quitkin // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – N 4. – P. 94-99.
40. Thase M.E. New directions in the treatment of atypical depression / M.E. Thase // J. Clin Psychiatry. – 2006. – Vol. 67, N 12. – P.1833-1836.
41. Trivedi M.H. The link between depression and physical symptoms. Primary Care Companion / M.H. Trivedi // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – N 6. – P. 12–16.
42. Weinstock L.M. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial / L.M. Weinstock, M.K. Munroe, I.W. Miller // Behav Modif. – 2011.– N 35. – P. 403-424.

**REFERENCES**

1. Avedisova AS. [Atypical depression as a model for studying rhythmological processes]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2009;109(12):93-99. Russian.
2. Avedisova AS. [Depression and anxiety: Diagnosis and Treatment]. Moscow; 2003. Russian.
3. Avedisova AS, Marachev MP. [Clinical typology of atypical depression in bipolar and unipolar affective disorder]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2012;112(3):18-23. Russian.
4. Andrianova EV, Chumakov SYu. [Anxiety and depressive disorders in patients with circulatory encephalopathy I, II stage]. *Vestnik KRSU*. 2011;11(3):75-77. Russian.
5. Gurovich IYa, Lyubov EB, Chapurin SA, Churilin YuYu, Enaliev IR. [The burden of depressive disorders in Russian psychiatric services]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2010;110(3):77-82. Russian.
6. Damulin IV. [Features of depression in neurological diseases]. *Farmateka*. 2005;17:25-34. Russian.
7. Danilova MV. [Clinical-psychopathological and pathopsychological characteristics of organic depressive disorder in multiple sclerosis]. *Medycyna s'ogodni i zavtra*. 2011;4:115-119. Russian.
8. Dikov SYu, Vertogradova OP. [Effect of escitalopram on the dynamics of vegetative disorders in different depression types]. *Psikhicheskie rasstroystva v obshey meditsine*. 2009;3:17-23. Russian.
9. Kazakov VE. [Predictors of psychopathology in the late period of craniocerebral trauma]. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2013;1:35-38. Russian.
10. Vertogradova OP, Stepanov IL, Maksimova NM, Vaksman AV, Dikov SYu, Koshkin KA, Moiseycheva OV, Tselishchev OV. [Clinical and pathogenetic aspects of the typology of depression]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(3):5-10. Russian.
11. Korzenev AV, Abritalin EYu. [Overcoming resistance of depressive disorders by neuroelectrostimulation]. *Byul. SO RAMN*. 2010;30(5):30-34. Russian.
12. Krasnov VN. [Organic and somatogenic depression in general practice]. *Doktor.ru*. 2009;4:52-54. Russian.
13. Krasnov VN. [Problems of the modern diagnosis depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2012;112(11):3-10. Russian.
14. Krasnov VN. [Affective spectrum disorder]. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2011. Russian.
15. Lyubchik IS. [Dynamics of disturbances of the emotional sphere in patients with dementia of vascular genesis under the influence of different treatment systems]. *Tavricheskiy zhurnal psikiatrii*. 2007;11( 2):26-28. Russian.
16. Mazo GE, Ivanov MV. [Resistant depression: treatment approaches]. *Psikiatriya i psikhofarmakol*. 2007;9(1):42-45. Russian.
17. Marachev MP. [Efficacy of agomelatine in the treatment of atypical depression]. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2012;3:25-30. Russian.
18. Nuller YuL, Tsirkin SYu. editors. *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney (10–peresmotr): klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike*. 2nd ed. Kiev: Sfera; 2005. Russian.
19. Serdyuk OV, Ovchinnikov AA, Kutuzova NA, Drobizhev MYu, Retyunsky KYu. [ICD-10 and the clinical features of depressions: data of the CIRCADIAN-I program]. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika*. 2011;3:52-56. Russian.
20. Piven' BN, Sheremet'eva II, Leshchenko LV, Plotnikov AV, Primochenok AA, Sanasheva ID, Sartakova OV, Smirnova NP. [Some results of the study of exogenous organic brain diseases]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2011;21(1):94-99. Russian.
21. Naprjejenko OK. editor. [Necyrkuljarni depresii': monografija]. Kiev: Sofija-A; 2013. Ukrainian.
22. Petrov DS. [Comparative characteristics of life quality of patients in psychiatric hospital of different nosological groups]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik im. IP Pavlova*. 2012;2:182-190. Russian.
23. Petrun'ko OV, Shvetsova AV, Magonova EG, Khamarkhanova AA. [Atypical symptoms in clinic of unipolar endogenous depression]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;5:73-75. Russian.
24. Pinchuk IYa. [Mental disorders prevalence in Ukraine]. *Zhurn. AMN Ukraïni*. 2010; 16(1):168-76. Russian.
25. Sayko D.Yu. [Clinico-psychopathological characteristics of organic depression in Parkinson's disease]. *Ukraïn's'kyj visnyk psychonevrologii'*. 2012;20(2):85-88. Russian.
26. Sayko D.Yu. [Pathopsychological factors and depression formation patterns in patients with Parkinson's disease]. *Medychna psihologija*. 2012;2:69-73. Russian.
27. Sosnitskaya DM, Baydina TV. [Features of a depressive syndrome in patients with circulatory senile encephalopathy]. *Byulleten' meditsinskikh Internet - konferentsiy*. 2012;2(9):643-5. Russian.
28. Shklovskiy VM, Malin DI, Kobozev GN, Selishchev GS, Orlov IYu. [The structure of mental disorders in patients with focal brain lesions of organic vascular and traumatic origin and speech disorders, identified in neurorehabilitation, and the principles of their pharmacotherapy]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(2):21-25. Russian.
29. Suhorukov VI, Pryvalova NM, Serbinenko IA. [Emotional disorders features in patients with of encephalopathy different genesis]. *Ukraïn's'kyj visnyk psychonevrologii'*. 2011;19(3):74-77. Ukrainian.
30. Fava M. [Depression, somatic symptoms and antidepressant therapy]. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(3):164-6. Russian.
31. Shepenev AM. [Clinical dynamics of atypical depression during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2009; 3:96-97. Russian.

32. Yakhno NN, Zakharov VV. [Cognitive and emotional-affective disorders in vascular encephalopathy]. Rus. med. zhurn. 2002;10(12–13):531–51. Russian.
33. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? J Affect Disord. 2005;84(2–3):209–17.
34. Ross RL, Jones KD, Ward RL, Wood LJ, Bennett RM. Atypical depression is more common than melancholic in fibromyalgia: an observational cohort study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2010;11:120-33.
35. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013.
36. Koponen S, Taiminen T, Portin R, Himanen L, Isoniemi H, Heinonen H, Hinkka S, Tenovuo O. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: 30 year follow-up study. Am J Psychiatry. 2002;159(8):1315-21.
37. Parker GB, Thase ME. Atypical depression: a valid subtype? J Clin Psychiat. 2007;68(3):e08.
38. Perugi G, Fornaro M, Akiskal HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? World Psychiatry 2011;10:45-51.
39. Quitkin FM. Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence, and treatment. J Clin Psychiatry. 2002;4(3):94-99.
40. Thase ME. New directions in the treatment of atypical depression. J Clin Psychiat 2006;67(12):1833-6.
41. Trivedi MH. The link between depression and physical symptoms. J. Clin. Psychiatry. 2004;6:12–16.
42. Weinstock LM, Munroe MK, Miller IW. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial. Behav Modif. 2011;35(4):403-424.



УДК 616.314-77-06 : 616-097-07-034.7-092.6

*Д.В. Гризодуб*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОЛЬЗУЮЩИХСЯ НЕСЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ СПЛАВОВ МЕТАЛЛОВ**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
кафедра ортопедической стоматологии и ортодонтии взрослых  
(зав. – д. мед. н., проф. В.И. Гризодуб)  
ул. Корчагинцев, 58, Харьков, 61176, Украина  
Kharkov Academy of Postgraduate Education  
Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics of adults  
Korchagintsev str., 58, Kharkov, 61176, Ukraine  
e-mail: office@med.edu*

**Ключевые слова:** *непереносимость зубных протезов, клеточный иммунитет, T-лимфоциты, кобальто-хромовый сплав*

**Ke ywords:** *intolerance of dentures, cellular immunity, T-lymphocytes, cobalt chrome alloy*

**Реферат.** **Результаты дослідження клітинного імунітету в осіб, які користуються незнімними протезами, виготовленими з різних сплавів металів. Гризодуб Д.В.** У статті розглядаються сучасні аспекти прояву непереносимості зубних протезів з різних сплавів металів. Метою роботи було вивчення можливостей прогнозування негативних реакцій на основі вивчення стану імунної системи потенційного користувача протезом та особливостей його взаємодії з потенційними матеріалами майбутнього протеза. Для цього було проведено дослідження компонентів клітинного імунітету у хворих зі скаргами на непереносимість зубних протезів. За результатами дослідження найбільш виражена негативна динаміка показників клітинного імунітету спостерігалася у хворих з кобальто-хромовими сплавами: виражене зниження вмісту T- лімфоцитів, зміна співвідношення субпопуляцій у бік переважання активності T- хелперів, що призвело до розвитку реакцій клітинної непереносимості (зниження РТМЛ), підвищення вмісту Ig E збільшення вивільнення гістаміну у відповідь на матеріал протеза. Комплексна оцінка даних алергологічного анамнезу, параметрів імунного статусу дає

можливість здійснювати попередню оцінку біосумісності матеріалів та індивідуальний їх підбір у кожному конкретному випадку, як у здорових пацієнтів, так і в осіб з алергічними захворюваннями. Виявлення матеріалів, що мають здатність викликати побічні реакції у конкретного пацієнта, зумовлені дією гістаміну на клітини і тканини організму, дозволяє замінити такий матеріал або не використовувати його в конкретного пацієнта.

**Abstract. Results of cellular immunity research in persons using fixed dentures based on different metal alloys. Grizodub D.V.** Purpose of the work was to explore the possibilities of forecasting adverse reactions based on the study of the immune system of the potential denture user and features of its interaction with potential materials of future denture. Methods: The author conducted study of cellular immunity components in patients with complaints on intolerance of dentures. Results: The most pronounced negative dynamics of cellular immunity was observed in patients with cobalt-chromium alloys: marked reduction of T-lymphocytes, change in subpopulation ratio towards predominance of T-helper cells, which led to the development of cellular intolerance reactions, higher content of Ig E, increased histamine release in response to denture material. Comprehensive assessment of allergic history data, immune status parameters allows to carry out a preliminary assessment of materials biocompatibility and their individual selection in each case both in healthy subjects and in patients with allergic diseases. Identification of materials which have the ability to cause adverse reactions in particular patient caused by the action of histamine on the cells and tissues, allows to replace the material or not to use it in a particular patient.

В настоящее время значительно возросло количество лиц с извращенной реакцией на различные экзогенные вещества (лекарства, пищевые продукты, красители, компоненты парфюмерии, бытовой химии и др.) [3]. Повышенная чувствительность на инородные вещества проявляется серьезными заболеваниями, частота выявления которых в мире постоянно растет. Так, в мире страдает бронхиальной астмой 8-12% населения, аллергическим ринитом - до 20%, аллергическими дерматитами - 15-19%, достаточно распространена и псевдоаллергия. Причем количество больных с аллергической настроенностью прогрессивно возрастает [4].

Извращенные реакции могут проявляться в виде аллергических реакций, то есть реакций, опосредованных высвобождением гистамина из базофилов и тучных клеток под воздействием Ig E или клеточных реакций (реакции замедленного типа) [1].

Поскольку гистамин — один из основных индукторов воспаления, в том числе и в стоматологической практике, предварительное исследование стоматологических материалов на их способность высвободить гистамин из базофилов крови может дать ценную информацию об их биосовместимости при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

При этом, если реакции либерации гистамина (истинная и псевдоаллергия) реализуется в течение нескольких минут-часов, то для реализации клеточноопосредованных реакций требуется минимум 24 часа, поэтому непосредственный контакт материала, используемого для изготовления протеза, не вызывает вначале никаких реакций и негативные эффекты проявляются только через несколько суток, не всегда связываются с протезированием.

Все биоматериалы, используемые в медицине и, в частности, в стоматологии, взаимодействуют с тканями организма; при этом изменения, выраженные в той или иной степени, возникают как в самих материалах, так и в тканях организма [2]. Считается, что «инертных» биоматериалов не существует. Присутствие в полости рта инородных материалов может видоизменять активность тех или иных звеньев иммунной системы, причем не только местно, но и системно, т.к. извращенные реакции на инородные тела, к которым относятся зубные протезы, могут быть как местными, так и общими [6]. Материалы, помещенные в полость рта, способны выделяться в окружающую среду в чистом виде или в виде дериватов из места их аппликации в процессе лечения или длительного нахождения, что может вызвать нежелательные побочные явления вследствие их прямого токсического действия на клетки слизистой оболочки рта или десны, включая тучные клетки и базофилы [7]. Это может привести к неспецифическому высвобождению различных медиаторов, в частности гистамина, являющегося одним из основных медиаторов аллергического воспаления, который оказывает воздействие на иммунную систему посредством модуляции отдельных ее звеньев, усиливая или ослабляя иммунный ответ на различные инфекционные и неинфекционные антигены (аллергены).

Поэтому важной задачей является изучение характера непереносимости сплавов, используемых для изготовления несъемных протезов. Отсюда и цель нашего исследования — изучение возможностей прогнозирования отрицательных реакций на основе изучения состояния иммунной системы потенциального протезоносителя и



особенностей его взаимодействия с потенциальными материалами будущего протеза.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В зависимости от химического состава сплава, применяемого для протезирования, больных разделили на 6 групп по 30 человек. В 1-ю группу вошли больные с протезами из кобальто-хромового сплава (КХС), во 2-ю - из никель-хромового сплава (НХС), в 3-ю – из сплава Wirobond (Co-Cr), в 4-ю – из сплава Wirocer, в 5-ю - из сплава Remanium, в 6 –ю – из золотосодержащего сплава.

Субпопуляции Т- и В лимфоцитов выявляли при помощи диагностикумов эритроцитарных для выявления субпопуляций Т- и В-лимфоцитов человека “Анти-CD 3”, “Анти-CD 4”, “Анти-CD 8”, “Анти-CD 22”, “Анти-CD 16”. Учет результатов исследований проводили в световом микроскопе с иммерсионной системой. Кровь в количестве до 3 мл отбирали из вены в пробирку с гепарином (концентрация гепарина 200-250 ед/мл) [5].

Реакция постановки РТМЛ проводилась с материалами, используемыми для изготовления зубных протезов. В реакции использовалась гепаринизированная кровь больного и испытуемые аллергены в той же концентрации, которая применяется для каждого тестирования. В стерильную пробирку, смоченную гепарином (1-2 капли), набирают 3-5 мл крови из вены больного и быстро перемешивают. Затем гепаринизированную кровь в объеме по 0,2 мл наносят на два часовых стекла, одно из которых является контрольным. На опытные – добавляют 0,05 мл аллергена, а на контрольные - 0,05 мл среды 199 или 0,9% раствора хлористого натрия, исполь-

зуемого для разведения аллергена. Смеси перемешивают отдельными стеклянными палочками. В каждую смесь погружают конец пластинки, содержащий 5 прямоугольных микрокапилляров с поперечным сечением 0,4 x 0,15 мм (миграционные капилляры Трошанова) и центрифугируют в спиральной центрифуге УС в течение 5 минут при 2800 об/мин [2].

В результате центрифугирования над слоем эритроцитов образуется слой лейкоцитов. Затем капилляры помещают в термостат при 37° С на 18-20 часов под углом 10°. Исследование опытного и контрольного препаратов проводят под микроскопом при малом увеличении объектива (x20) с помощью измерительной сетки, вставляемой в окуляр (x 4). Размер зоны миграции лейкоцитов оценивают по количеству квадратов сетки, полностью заполненных лейкоцитами [2].

Обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных (табл.), все группы сопоставимы по уровню параметров клеточного иммунитета: сопоставимы содержание Т- и В-лимфоцитов, основных субпопуляций Т-лимфоцитов, эозинофилов. Не наблюдается реакций клеточной гиперчувствительности на материал протезов. Достоверной разницы в скорости высвобождения гистамина и содержании концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) не выявлено. Положительных кожных реакций на материал протеза при наблюдении на протяжении 48 часов не наблюдалось.

Динамика показателей клеточного иммунитета до и через 1 мес. после протезирования (M±m)

Показатель	Время наблюдений	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
Т-лимфоциты, %	До протезирования	55,0±1,9	57,0±2,1	56,0±2,0	54,0±2,2	55,0±2,0	54,0±1,9
	Через 1 мес	46,0±1,7*	48,0±1,9*	52,0±1,8	50,0±2,3	54,0±2,1	55,0±2,0
Т-хелперы, %	До протезирования	38,0±1,4*	39,0±1,2	38,0±1,1	36,0±1,6	37,0±1,2	36,0±1,5
	Через 1 мес	32,0±1,4	35,0±1,4*	34,0±1,8	36,0±1,5	38,0±1,7	37,0±1,6
Т-супрессоры, %	До протезирования	17,0±0,9	19,0±0,7	18,0±0,5	17,0±0,7	18,0±0,8	17,0±0,9
	Через 1 мес	8,0±1,0*	9,0±1,0*	18,0±0,7	18,0±1,0	18,0±1,1	18,0±1,0
Соотношение Т-х/Т-с	До протезирования	2,20±0,09	2,10±0,10	2,10±0,08	2,10±0,09	2,10±0,07	2,00±0,08
	Через 1 мес	4,0± 0,1*	3,9± 0,3*	1,90± 0,09	2,0± 0,1	2,1± 0,1	1,90± 0,09
РТМЛ на материал протеза, %	До протезирования	89,0±3,9	90,0±4,1	88,0±4,4	87,0±4,5	88,0±4,0	89,0±4,2
	Через 1 мес	75,5±3,8*	77,0±3,5*	79,0±4,2	81,0±4,4	87,0±3,9	90,0±4,3

Примечание. \* – достоверность отличий в группе до и после протезирования (p<0,05).

Анализ полученных результатов показывает, что наименьшим отрицательным влиянием на показатели клеточного иммунитета обладают материалы, использованные в 5-й и 6-й группах. В 6-й группе не наблюдалось динамики показателей клеточного иммунитета. В 4-й группе наблюдается угнетающее влияние на показатели клеточного иммунитета (снижение содержания Т-лимфоцитов, изменение соотношений регуляторных субпопуляций, снижение РТМЛ), не достигшее, однако, уровня достоверности. В 3-й и 2-й группах наблюдается более выраженная отрицательная динамика Т-звена иммунитета: снижение содержания Т-лимфоцитов и особенно Т-супрессоров, что приводит к повышению соотношения Т-х/Т-с, ЦИК повышенному высвобождению гистамина, достигающая во 2-й группе уровня достоверности.

Наиболее выраженная отрицательная динамика показателей клеточного иммунитета наблюдалась в 1-й группе: выраженное снижение содержания Т-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций в сторону преобладания активности Т-хелперов, что привело к развитию реакций клеточной непереносимости (снижение РТМЛ), к повышению содержания Ig E и ЦИК, увеличение высвобождения гистамина в ответ на материал протеза, что является проявлением дисбаланса в функционировании иммунной системы, проявляющегося в депрессии клеточного звена с увеличением синтеза медиаторов непереносимости.

Многие пациенты приобретают иммунологическую чувствительность к ртути и никелю в результате ежедневного контакта с этими металлами через слизистую оболочку полости рта или кожу. Иммунологическая толерантность развивается в этих случаях относительно легко (например, при контакте СОПР с никелем при ортодонтическом лечении). Однако иммунологическая толерантность может быть нарушена в результате неблагоприятных воздействий на организм (стресс, усталость, высокий уровень экспозиции металлов и т. д.), провоцирующие возникновение аллергии на металлы в полости рта.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, материалы, применяющиеся в стоматологии, обладают разной способностью вызывать непереносимость разных видов и высвобождать гистамин из базофилов крови человека. Комплексная оценка данных аллергологического анамнеза, параметров иммунного статуса дает возможность осуществлять предварительную оценку биосовместимости материалов и индивидуальный их подбор в каждом конкретном случае, как у здоровых пациентов, так и у лиц с аллергическими заболеваниями. Выявление материалов, обладающих способностью вызывать побочные реакции у конкретного пациента, обусловленные действием гистамина на клетки и ткани организма, позволяет заменить данный материал или не использовать его у конкретного пациента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия к металлам, используемым для зубного протезирования, и методы ее диагностики / А.И. Воложин, А.А. Бабахин, Л.В. Дубова [и др.] // Стоматология. – 2004 – № 5. – С. 57-61.
2. Зайков С.В. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний / С.В. Зайков, А.Е. Богомолов // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 14 (465). – С. 125-127.
3. Кириллова Л. А. Диагностика, профилактика и лечение гальваноза у пациентов с несъемными металлическими зубными протезами: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / Л.А. Кириллова. – Смоленск, 2004. – 16 с.

4. Клиническая патофизиология для стоматолога / под ред. проф. В. Т. Долгих. – М. : Мед. книга, Нижний Новгород : НГМА, 2000. – 200 с.
5. Пинегин Б.В. Иммунодиагностика заболеваний, связанных с нарушением иммунитета / Б.В. Пинегин, Р.М. Хаитов // Гематология и трансфузиология. – 1997. – Т. 42, № 2. – С. 40-43.
6. Bilhan H. Titanium hypersensitivity. A hidden threat for dental implant patients? / H. Bilhan, C. Bural, O. Geckili // N. Y. State Dent J. – 2013. – Vol. 79, N 4. – 38-43.
7. Chaturvedi T. Allergy related to dental implant and its clinical significance / T. Chaturvedi // Clin. Cosmet. Invest. Dent. – 2013. – Vol. 19, N 5. – P. 57-61.

## REFERENCES

1. Volozhin AI., Babakhin AA., Dubova LV. [Allergy to metals used for dental prosthetics, and methods for its diagnosis] Stomatologiya. 2004;5:57-61. Russian.

2. Zaikov SV., Bogomolov AE. [Modern approaches to the laboratory diagnosis of allergic diseases]. 2013;14(465):125-7. Russian.

3. Kirillova LA. [Diagnosis, prevention and treatment of galvanosis in patients with fixed metal dentures] Avtoref. thesis. 2004;16. Russian.

4. Dolgikh VT. [Clinical Pathophysiology for the dentist] M. Med. kniga, Nizhnii Novgorod. NGMA, 2000;200. Russian.

5. Pinegin BV, Khaitov RM. [The immunological diagnosis of diseases associated with immune disorders].

Hematolohyya and transfuzyolohyya. 1997;42(2):40-3.

6. Bilhan H., Bural C., Geckili O. Titanium hypersensitivity. A hidden threat for dental implant patients? N.Y. State Dent J. 2013;79(4):38-43.

7. Chaturvedi T. Allergy related to dental implant and its clinical significance. Clin Cosmet Investig Dent. 2013;19(5):57-61.



УДК 616.12-008:616.126.422:612.17:796.015.6

**О.Б. Неханевич,  
М.А. Кузнецова**

## **ЗАСТОСУВАННЯ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СКОРОЧУВАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ СПОРТСМЕНІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології  
(зав. – к. мед. н. О.Б. Неханевич)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
department of physical rehabilitation, sports medicine and valeology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: olegmed@inbox.ru*

**Ключові слова:** спортсмени, мітральна недостатність, стрес-ехокардіографія, скорочувальний резерв міокарда

**Key words:** athletes, mitral failure, stress-echocardiography, myocardial contractile reserve

**Реферат.** Применение эхокардиографии с физической нагрузкой для диагностики сократительного резерва миокарда левого желудочка сердца спортсменов. Неханевич О. Б., Кузнецова М.А. Целью работы было изучение сократительного резерва миокарда левого желудочка сердца и характера нарушений кардиогемодинамики под влиянием физических нагрузок у спортсменов с функциональной недостаточностью митрального клапана по данным стресс-эхокардиографии. Нами было проведено обследование 72 спортсменов в возрасте от 9 до 40 лет с функциональной недостаточностью митрального клапана и сохраненной систолической функцией сердца в состоянии покоя по данным эхокардиографии. В работе доказана возможность использования стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой для диагностики снижения сократительного резерва миокарда левого желудочка сердца. Установлено, что повышение гемодинамической нагрузки во время физических тренировок приводит к срыву адаптации и проявлению систолической дисфункции у спортсменов с I и II степенями регургитации на митральном клапане, что ведет к снижению физической работоспособности. Это необходимо учитывать при построении тренировочно-соревновательных нагрузок у спортсменов в аспекте профилактики острого физического перенапряжения.

**Abstract.** Usage of echocardiography with physical loads for diagnosis of myocardial contractile reserve of the left ventricle in athletes Nekhanevich O.B., Kuznetsova M.A. The work purpose was studying of myocardial contractile reserve of the left ventricle and cardiohemodynamics infringements character under the influence of physical loads in athletes with functional insufficiency of mitral valve according to stress-echocardiography. We examined 72 athletes the aged 9 to 40 years with functional mitral valve insufficiency and normal systolic function of

*the heart at rest by echo ECG data. Possibility of stress echocardiography with physical loads usage to diagnose decrease of myocardial contractile reserve of the heart left ventricle was proved. It was found that increase in hemodynamic load during physical exercise leads to the disruption of adaptation and manifestation of systolic dysfunction in athletes with I and II degrees of mitral valve regurgitation. This should be considered when constructing training-competitive loads among athletes in terms of prevention of acute physical overloading.*

Інтенсифікація фізичних і психоемоційних навантажень у сучасному спорті потребує від організму спортсмена максимальної мобілізації всіх адаптаційних можливостей. Великий інтерес фахівців викликають питання гострих та віддалених механізмів адаптації серцево-судинної системи, а також регуляції її діяльності під час тренувальних та змагальних навантажень. Своєчасне виявлення ознак дезадаптації допоможе запобігти гострому фізичному перенапруженню серцево-судинної системи.

В останні часи в практику клінічної медицини увійшли нові методи оцінки гемодинамічних зрушень [8]. Найбільшого поширення серед них набула ехокардіографія (ЕхоКГ), яка стала основним методом неінвазивної візуалізації в кардіології. Найважливішими та найбільш частими завданнями ЕхоКГ є кількісна та якісна оцінка стану порожнин серця, клапанів, міокарда та особливостей кардіогемодинаміки. Однак стандартне дослідження стану серця та крупних судин за допомогою ЕхоКГ в більшості випадків проводиться у стані відносного спокою і не може надати відповідь щодо гострих зрушень у діяльності серцево-судинної системи під час виконання спортсменами інтенсивних фізичних навантажень [8]. Для вирішення цих завдань у практику увійшла стрес-ехокардіографія. Найбільшого поширення та визнання вона знайшла при діагностиці ішемічної хвороби серця [3, 5, 10]. Зустрічаються поодинокі роботи, що свідчать про можливість використання стрес-ехокардіографії для оцінки діяльності клапанних структур [9, 12, 14]. Вона дозволяє виявити приховані порушення скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) у безсимптомних хворих з мітральною недостатністю [2], аортальним стенозом [13] при задовільній скоротливості ЛШ в спокої.

Інтерес спеціалістів щодо механізмів та шляхів адаптації серця пацієнтів з функціональною регургітацією на мітральному клапані (МК) в умовах підвищеного гемодинамічного навантаження, тобто під час спортивних тренувань, став основою для проведення цього дослідження.

Метою роботи було вивчення скорочувального резерву міокарда лівого шлуночка серця та характеру порушень кардіогемодинаміки під впливом фізичних навантажень у спортсменів з функціональною недостатністю мітрального клапана за даними стрес-ехокардіографії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було проведено обстеження 72 спортсменів віком від 9 до 40 років (середній вік становив  $22,6 \pm 0,8$  року), які займалися у спеціалізованих ДЮСШ м. Дніпропетровська та Дніпропетровської області і мали спортивну кваліфікацію від 2 дорослого розряду до майстра спорту. Структура за видами спорту складалась на 54,2% з представників ігрових видів спорту (волейбол, футбол та баскетбол), на 20,8% – складнокоординаційних видів з переважним розвитком гнучкості (спортивна та художня гімнастика), на 12,5% – силових видів, на 8,3% – з єдиноборств та на 4,2% – з циклічних видів спорту. На момент початку обстеження спортсмени мали спортивний стаж  $7,8 \pm 0,8$  року. Середня тривалість тренувальних занять на тиждень становила  $10,2 \pm 0,9$  години. Комплексне обстеження проводили на загальнопідготовчому етапі базового мезоциклу річної підготовки спортсменів.

Вивчення рівня напруження механізмів адаптації організму до фізичних навантажень проводилось за допомогою комп'ютерної методики аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) з розрахунком індексу напруження регуляторних систем (ІН, %/сек<sup>2</sup>), який відображає ступінь напруженості компенсаторно-приспосувальних процесів у системі кровообігу і централізації процесів регуляції, запропонованої Р.М. Баєвським, за формулою [1]:

$ІН = АМо / (2 \times D \times Мо)$ , де  $АМо$  – амплітуда моди (%),  $D$  – розмах варіації кардіоциклів (сек.),  $Мо$  – мода (сек.).

Дослідження та оцінка показників ВСР виконувались відповідно до міжнародних стандартів та методичних рекомендацій МОЗ України [4, 15] з використанням автоматизованого діагностичного комплексу «Кардіо+» НПП «Метекол», м. Ніжин, який має державну реєстрацію за № 775/99 від 14.06.99 р.

ЕхоКГ проводили у стані фізіологічного спокою та після фізичного навантаження на ультразвуковій системі LOGIQ P5/A5 з використанням трансторакального датчика з частотою 2 МГц, у положенні пацієнта лежачи на лівому боці. Вимірювання виконували за короткою та довгою осями з парастернального доступу та в двох- і чотирьохкамерній позиціях з апікального у М- та В-режимах. Визначались швидкості кровотоку та

градієнти тиску на клапанах серця (мітральному (ШМК та ГМК), аортальному (ШАК та ГАК), трикуспідальному (ШТК та ГТК) та клапані легеневої артерії (ШЛА та ГЛА) відповідно), кінцево-діастолічний розмір та об'єм ЛШ серця (КДР та КДО відповідно), кінцево-систоличний розмір та об'єм ЛШ серця (КСР та КСО відповідно), ударний об'єм (УО), фракцію систоличного вкорочення ЛШ (ФСВ), фракцію викидання ЛШ (ФВ), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМП) та маси міокарда ЛШ (ММЛШ), кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка (КДРПШ), визначали наявність аномалій у будові серця. Діастолічна функція серця оцінювалась за особливостями трансмітрального кровотоку: співвідношенням максимальної швидкості ранньодіастолічного потоку (Е) до потоку, зумовленого систолою передсердь (А) [11].

Після цього пацієнти виконували навантаження на вертикальному велоергометрі «Ketler X1». Початкове навантаження підбиралось з урахуванням ваги пацієнта й дорівнювало 0,5 Вт/кг. Навантаження на кожному ступені збільшувалось на 0,5 Вт/кг і тривало 2 хвилини. Частота педалювання становила 60 обертів за хвилину. Критеріями припинення навантаження було досягнення клінічних, функціональних чи електрокардіографічних ознак порогу толерантності. Звичайно це відбувалось при досягненні субмаксимальної ЧСС:  $85\% \cdot (220 - \text{вік})$  [6, 10].

Повторне визначення показників ЕхоКГ проводили одразу після припинення навантаження впродовж 90 с.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета ліцензійних прикладних програм STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA) [7]. Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою t-критерію Стюдента, U-критерію Манна-Уїтні та критерію хі-квадрат Пірсона. Для визначення впливу факторів, що досліджувались, на групи обстеження використовували дисперсійний аналіз ANOVA/MANOVA. Пороговим рівнем статистичної значущості отриманих результатів було взято  $p < 0,05$ .

Робота проводилась з дотриманням нормативних документів комісії з медичної етики, розроблених з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для аналізу було відібрано 72 пацієнти з систоличним шумом в області проекції верхівки серця на передній стінці грудної клітки в п'ятому міжребер'ї, що було встановлено під час аускультатії при диспансерному огляді спортсменів. За величиною зворотного току крові під час систоли у ліве передсердя у стані відносного спокою за даними ЕхоКГ спортсмени розподілялись на групи. У першу групу включили 28 (38,9%) спортсменів, які мали регургітацію в межах стулок МК (0 ступінь), другу групу склали 28 (38,9%) пацієнтів з регургітацією I ступеня (у межах фіброзного кільця МК), третю – 16 (22,2%) пацієнтів з II ступенем регургітації (до 1/3 лівого передсердя). Пацієнти в групах порівняння не мали статистично значущих відмінностей за віком ( $p > 0,05$ ), також за даними ЕхоКГ у них не було ознак органічної патології серця. При аналізі розподілу в групах порівняння за статевою належністю відзначалась більша кількість жінок з II ступенем регургітації, що склала 75% від загальної кількості осіб в цій групі, натомість статистично значущо більша кількість чоловіків переважала у групі з регургітацією в межах стулок МК (64,3%, хі-квадрат Пірсона 6,66,  $p = 0,04$ ).

Оцінка морфометричних та кардіогемодинамічних показників у стані спокою вказала на збільшення швидкості кровотоку на МК в групі з II ступенем мітральної регургітації. Також у цій групі відзначалось збільшення величини УО, ФСВ, ФВ, ТМП та ММЛШ, при цьому знижувались КСО, що вказує на компенсаторну адаптацію серцевого м'яза до гемодинамічної недостатності МК (табл. 1).

За іншими показниками статистично значущих відмінностей при ЕхоКГ у стані спокою встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Дані таблиці 1 вказують на достатній рівень функціонування серця у стані відносного спокою в III групі порівняння, який компенсує об'єм зворотного току крові на МК за рахунок збільшення УО, ФСВ та ФВ порівняно з I групою.

Проаналізувавши дані рівня адаптації серцево-судинної системи за ІН, було встановлено статистично значуще його збільшення відповідно до ступеня регургітації ( $p < 0,05$ ). Так, у групі зі зворотною течією крові в межах стулок МК ІН становив  $55,9 \pm 5,4 \text{ \%}/\text{c}^2$ , у межах фіброзного кільця  $63,0 \pm 7,8 \text{ \%}/\text{c}^2$  та при регургітації до 1/3 лівого передсердя він становив  $77,7 \pm 8,7 \text{ \%}/\text{c}^2$ . Це свідчить про більше напруження регуляторних систем для підтримання достатнього рівня кровообігу.

Таблиця 1

**Кардіогемодинамічні показники за даними ЕхоКГ у стані спокою**

Показник	Групи порівняння (M±m)			Статистична значущість (p)
	I (n=28)	II (n=28)	III (n=16)	
ШМК, см/с	91,5±5,1	101,7±3,1	109,8±5,2	0,03
ФСВ, %	34,3±0,8	36,7±1,09	37,8±0,9	0,04
ТМШ, см	0,90±0,03	0,88±0,02	0,99±0,02	0,03
УО, мл	61,8±3,2	68,0±2,9	69,6±5,2	0,049
ФВ, %	63,3±1,0	66,0±1,4	67,8±1,1	0,048
ММЛШ, гр	152,2±4,0	154,0±5,6	162,6±5,4	0,049

Після виконання стандартного фізичного навантаження співвідношення ступенів регургітації в групах порівняння змінилось (табл. 2). Так, зменшилась кількість осіб з регургітацією в

ступках МК, натомість збільшились групи з I та II ступенями зворотної течії крові через МК та з'явилась група з III ступенем недостатності МК (з регургітацією до 1/2 лівого передсердя).

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів за ступенями мітральної регургітації в процесі дослідження (n=72)**

Ступінь регургітації на МК	До навантаження	Після навантаження
0	28 (38,9%)	14 (19,4%)*
I	28 (38,9%)	32 (44,4%)
II	16 (22,2%)	20 (27,8%)
III	0	6 (8,4%)*

Примітка. \* - p<0,05.

У процесі аналізу даних ми дослідили перерозподіл пацієнтів у групах порівняння після виконання фізичного навантаження (табл. 3). Так, з 28 пацієнтів з нульовим ступенем регургітації на МК у стані спокою 57% перейшли до групи з I ступенем регургітації після фізичного

навантаження. У 42,9% пацієнтів другої групи після навантаження спостерігалась регургітація II ступеня та у 7,1% III ступеня, у 25% пацієнтів 3 групи після навантаження відзначалось збільшення регургітації до III ступеня.

Таблиця 3

**Динаміка розподілу пацієнтів у групах порівняння за ступенем мітральної регургітації в процесі дослідження**

Ступінь регургітації на МК до навантаження	Ступінь регургітації на МК після фізичного навантаження			
	0	I	II	III
0	12 (42,9%)	16 (57,1%)	0	0
I	0	14 (50,0%)	12 (42,9%)	2 (7,1%)
II	0	2 (12,5%)	10 (62,5%)	4 (25,0%)

Для оцінки відмінностей кардіогемодинамічних змін у групах порівняння у відповідь на

дозоване фізичне навантаження ми провели однофакторний дисперсійний аналіз, де критерієм

групової належності було обрано ступінь регургітації на мітральному клапані, а залежними показниками стали морфометричні та гемодинамічні показники серця, що отримані після та до навантаження за даними ЕхоКГ.

Прискорення кровотоку під час стрес-тесту вимагає від організму функціональної перебудови задля забезпечення тканинних потреб у кисні та живильних речовинах. В умовах зворотного скидання крові через МК, що збільшувалось під час фізичного навантаження, механізми адаптації серця статистично значущо відрізнялись (табл. 4). При збільшенні ступеня регургітації на МК відзначалось зниження КДР та КДО. Це призвело до зниження показників, що характеризують глобальну систолічну функцію ЛШ серця, зі збільшенням ступеня регургітації в процесі дослідження. Так, у II групі різниця приросту УО після навантаження становила  $2,52 \pm 1,79$  мл, що на 5 мл менше, ніж у I групі, при цьому в осіб III

групи УО взагалі зменшився на  $7,53 \pm 5,49$  мл. Така сама динаміка відзначалась за показниками ФВ та ФСВ (табл. 4). Зниження систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з підвищеною регургітацією на МК призвело до функціонального перенавантаження правих відділів серця. Зокрема в них статистично значущо збільшились ШЛА та ГЛА і зменшився КДРПШ. Тому, незважаючи на задовільний рівень показників систолічної функції лівого шлуночка у стані відносного спокою, зниження їх приросту у представників III групи порівняння у відповідь на фізичне навантаження свідчить про недостатність скорочувального резерву та може служити початковим критерієм систолічної дисфункції міокарда, що необхідно враховувати при побудові тренувально-змагальних навантажень в аспекті профілактики гострого фізичного перенавантаження.

Таблиця 4

**Динаміка приросту кардіогемодинамічних показників у групах порівняння в процесі дослідження за даними ЕхоКГ**

Показник	Різниця між показниками до та після навантаження в групах порівняння (M±m)			Статистична значущість (p)
	I (n=28)	II (n=28)	III (n=16)	
КДР, см	$0,06 \pm 0,05$	$-0,07 \pm 0,02$	$-0,26 \pm 0,12$	0,004
НКДР, см/см <sup>2</sup>	$0,05 \pm 0,02$	$-0,08 \pm 0,02$	$-0,17 \pm 0,07$	0,0007
КДО, мл	$3,48 \pm 2,57$	$-3,74 \pm 1,57$	$-11,7 \pm 5,8$	0,006
НКДО, мл/см <sup>2</sup>	$2,18 \pm 1,14$	$-3,78 \pm 1,18$	$-6,99 \pm 3,61$	0,002
ФСВ, %	$4,01 \pm 1,11$	$3,88 \pm 1,10$	$0,20 \pm 0,66$	0,04
УО, мл	$7,48 \pm 2,62$	$2,52 \pm 1,78$	$-7,53 \pm 5,46$	0,007
ФВ, %	$5,13 \pm 1,42$	$4,84 \pm 1,30$	$0,25 \pm 1,04$	0,049
ШЛА, см/с	$8,4 \pm 4,0$	$24,9 \pm 5,3$	$27,8 \pm 6,2$	0,02
ГЛА, мм.рт.ст	$0,73 \pm 0,34$	$2,29 \pm 0,46$	$2,34 \pm 0,57$	0,01
КДРПШ, см	$0,05 \pm 0,03$	$0,04 \pm 0,05$	$-0,16 \pm 0,04$	0,007

Крім того, нами аналізувався рівень фізичної працездатності спортсменів залежно від ступеня регургітації на МК. Було встановлено, що поріг толерантності до фізичного навантаження в групі з регургітацією у стулках МК в середньому досягався на рівні  $2,34 \pm 0,35$  Вт/кг, при регургітації до фіброзного кільця на рівні  $2,04 \pm 0,22$  Вт/кг та при величині зворотного току крові до 1/3 лівого передсердя –  $1,71 \pm 0,20$  Вт/кг ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ**

1. Підтримка глобальної систолічної функції у стані спокою в групі спортсменів з функціональною регургітацією I та II ступенів на мітральному клапані досягається за рахунок перенапруження регулюючих серцево-судинну систему механізмів. Збільшення величин ударного об'єму, фракції викидання та фракції систолічного

вкорочення у стані спокою в цій групі не свідчить про більшу функціональну адаптацію.

2. Зниження приросту показників систолічної функції лівого шлуночка у відповідь на фізичне навантаження та відповідне зниження показників толерантності до фізичного навантаження у спортсменів з I та II ступенями регургітації на

мітральному клапані свідчить про недостатність скорочувального резерву міокарда та може служити початковим критерієм систолічної дисфункції лівого шлуночка серця, що необхідно враховувати при побудові тренувально-змагальних навантажень в аспекті профілактики гострого фізичного перенавантаження.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов – М.: Москва, 2000. – 60 с.

2. Болезни сердца и сосудов / Ш. Ахенбах, И. Акин, Т.А. Акснес [и др.]; под ред. А. Д. Кэмм, Т.Ф. Люшер, П. В. Серруис [пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 2289 с.

3. Диагностика сердечной недостаточности с помощью стресс-эхокардиографии / К.С. Шуленин, Г.Г. Хубулава, А.Л. Бобров [и др.] // Вестник Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 21-25.

4. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці : метод. рекомендації / В.О. Бобров, В.М. Чубучний, О.Й. Жарінов [та ін.]. – К.: Укрмедпатентінформ, 1999. – 26 с.

5. Жарикова М.В. Методы комбинированной стресс-эхокардиографии в диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий / М.В. Жарикова, Н.Н. Михеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4. № 3. – С. 51-55.

6. Кардиология / Б. Гриффин, Э. Тополь, М. Хук [и др.]; под ред. Б. Гриффина и Э. Тополя [пер. с англ. А.Н. Охотина]. – М.: Практика, 2008. – 1248 с.

7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

8. Шляхто Е.В. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности / Е.В. Шляхто, М.Ю. Ситникова // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 322-335.

9. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons / J.N. Kirkpatrick, M.A. Van-

nan, J. Narula [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 381-396.

10. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) / R. Sicari, P. Nihoyanopoulos, A. Evangelista [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 415-437.

11. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 438-448.

12. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment / F. Grigioni, M. Enriquez-Sarano, K.J. Zehr [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1759-1764.

13. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis / P. Lancellotti, F. Lebois, M. Simon [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, N 9. – P. 1377-1382.

14. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation / M. Enriquez-Sarano, J.F. Avierinos, D. Messika-Zeitoun [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 875-883.

15. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.

## REFERENCES

1. Baevskiy RM, Ivanov GG, editors. [Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical using]. Moscow. Moskva. 2000;60. Russian.

2. Akhenbakh S, Akin I, Aksnes T [The heart and vessels diseases]. Kemm AD, Lyusher TF, Serruis PV, editors. Moscow: "GEOTAR-MEDIA" PUBLISHING GROUP. 2011;2289. Russian.

3. Shulenin KS, Khubulava GG, Bobrov AL, Manchenko IV, Ulanova VI. [Stress-echocardiography in heart failure detection]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2010;3(31):21-25. Russian.

4. Bobrov VO, Chubuchnyj VM, Zharinov OJ, editors. [Investigation of heart rate variability in cardiology]. Kiev. Ukrmedpatentinform. 1999;26. Ukrainian.

5. Zharikova MV, Mikheev NN. [The combination methods of stress-echocardiography in diagnostic of coronary artery atherosclerotic stenosis]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2005;4(3):51-55. Russian.

6. Griffin E, Topol M, editors. [Cardiology]. Moscow. «Praktika». 2008;1248. Russian.

7. Khalafyan AA. [STATISTICA 6. Statistic analysis]. Moscow. «Binom-Press». 2007;512. Russian.

8. Shlyakhto EV, Sitnikova MY. [Modern methods of prognosis assessment in heart failure]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2010;10(6):322-35. Russian.

9. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. J. Am. Coll. Cardiol. 2007;50(5):381-96.



10. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). Eur. J. Echocardiogr. 2008;9(4):415-37.

11. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. Eur. J. Echocardiogr. 2008;9(4):438-48.

12. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term

outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation. 2001;103(13):1759-64.

13. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard A. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. Circulation. 2005;112(9):1377-82.

14. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N. Engl. J. Med. 2005;352(9):875-83.

15. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation. 1996;93(5):1043-65.



УДК 616.31-083:616.314.17-002-037-053.81

**М.В. Макаренко**

## **СТАН ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ**

*ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”*

*кафедра дитячої стоматології*

*(зав. – д.мед.н., проф. І.В. Ковач)*

*пр. Газети «Правда», 42, Дніпропетровськ, 49000, Україна*

*SE “Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine”*

*Department of Pediatric Dentistry*

*Newspaper “Pravda” avenue, 42, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine*

*e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключові слова:** *гігієна порожнини рота, хронічний катаральний гінгівіт, молодий вік, фактори ризику запалення ясен*

**Key words:** *oral cavity hygiene, chronic catarrhal gingivitis, young age, risk factors of gum inflammation*

**Реферат.** Состояние гигиены полости рта и определение основных факторов риска возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста. Макаренко М.В. Высокий процент распространенности воспалительных заболеваний пародонта в молодом возрасте обуславливает актуальность проблемы лечения и профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта в молодом возрасте. Поэтому целью данного исследования стало изучение гигиенического состояния и определение основных факторов риска возникновения гингивита у пациентов 18-30 лет. В проведенном исследовании наблюдали всего 286 человек в возрасте от 18 до 30 лет. Для оценки гигиенического состояния полости рта и определения толщины зубного налета использовали индексы ОНІ-S (упрощенный индекс гигиены полости рта Грин-Вермильюна) и Silness Loe. Исследования гигиенического состояния полости рта свидетельствуют о том, что у пациентов с различными этиологическими факторами воспаления тканей пародонта гигиеническое состояние полости рта колебалось от "удовлетворительного" до "плохого". Поэтому результаты изучения гигиенических и пародонтальных индексов и проб объективно подтвердили наличие нерезко выраженного воспалительного процесса в области десен у больных хроническим катаральным гингивитом лиц молодого возраста. Наиболее часто воспалительные процессы в деснах, а именно хронический катаральний

гингивит, определяли у пациентов с конструкциями несъемных протезов в полости рта или при нарушении прикуса, которые относятся к основным факторам риска возникновения заболеваний пародонта, возникающих у лиц молодого возраста от 18 до 30 лет.

**Abstract. State of oral hygiene and identification of the main risk factors for inflammatory diseases of periodontal tissues in young people. Makarenko M.V.** *A high percentage of prevalence of inflammatory periodontal diseases in young age causes urgency of treatment and prevention of inflammatory diseases of periodontal tissue in young age. Therefore, the research purpose was to investigate the hygienic condition and identification of the main risk factors for gingivitis in patients aged 18-30 years. 286 people aged from 18 to 30 years were observed in the study. To assess hygienic condition of the oral cavity and to determine the thickness of plaque indices OHI-S (simplified oral hygiene index Green Vermilyona) and Silness Loe were used. Studies of oral hygiene status suggests that in patients with different etiologies of periodontal tissue inflammation, oral hygienic condition ranged from "satisfactory" to "poor." Therefore the results of study of hygiene and periodontal indices and samples confirmed presence of moderately expressed inflammation in the gums in young adults with chronic catarrhal gingivitis. Most often inflammation in the gums, namely, chronic catarrhal gingivitis was determined in patients with fixed prosthesis designs in the mouth or in violation of the bite, related to the major risk factors for periodontal disease occurring in young adults aged from 18 to 30 years.*

З прогресом цивілізації поширеність запальних захворювань пародонта різко підвищилася. За останні 20-25 років запальні захворювання пародонта не тільки в нашій країні, але й у всьому світі помітно «помолодшали». Це встановлено в ході епідеміологічних обстежень населення, методика яких передбачає цілеспрямоване визначення показників, що характеризують стан тканин пародонта [1, 5, 7, 9, 10, 13].

Згідно з епідеміологічними даними вітчизняних і зарубіжних авторів, патологією пародонта, що найбільш часто зустрічається в молодому віці, є гінгівіт, поширеність якого сягає майже 100% [6, 8]. Частота ураження захворюваннями пародонта жителів України не знижується, а має тенденцію до зростання, особливо серед дітей-підлітків і людей молодого віку 18-30 років [2, 4].

Високий відсоток поширеності запальних захворювань пародонта в молодому віці, навіть у країнах з високим рівнем культури, де доступні й варіабельні засоби гігієни порожнини рота, зумовлює актуальність проблеми лікування та профілактики запальних захворювань тканин пародонта в молодому віці і має соціальне значення [11, 14].

Тому метою цього дослідження стало вивчення гігієнічного стану та визначення основних факторів ризику виникнення гінгівіту у пацієнтів 18-30 років.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено всього 286 осіб у віці від 18 до 30 років. Всі обстежені молоді люди були студентами навчальних закладів або звернулись за консультацією і лікуванням до стоматологічної клініки.

Серед них – 172 жінки, що становить 60,1%, та 114 чоловіків, і це відповідає 39,9%. Всі обсте-

жені пацієнти були розділені на 3 підгрупи залежно від передбачуваного етіологічного фактора, що спричинив виникнення запалення в тканинах пародонта: 1 підгрупа – це 128 хворих (44,8%) з дефектами коронкової частини зуба, у деяких пацієнтів відзначали по 2 і більше дефектів; 2 підгрупа становила 56 хворих (19,6%) з незнімними ортодонтичними та ортопедичними конструкціями (із штучними коронками в тому числі) в порожнині рота, а до 3 підгрупи увійшли 102 хворих (35,7%) з ортодонтичною патологією та неправильним прикріпленням вуздечок.

У кожній підгрупі у пацієнтів вивчали показники гігієни порожнини рота. Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота та визначення товщини зубного нальоту використовували індекси ОНІ-S (спрощений індекс гігієни порожнини рота за Грін-Вермільйоном) [12] і Silness Loe за загальноприйнятою методикою [15]. Для статистичної обробки цих досліджень використовували критерій Стьюдента [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі гігієнічного стану порожнини рота звернули увагу на характер нальоту на зубах. Крім м'яких зубних відкладень відзначали тверді: зубний камінь і щільний пігментований зубний наліт. Розташовувався він найчастіше на шийках зубів з вестибулярної і оральної поверхонь. Слід зазначити, що діагностований наліт на зубах не був монохромним, відзначалася різниця в кольорі: від жовтого до коричневого та сіро-чорного. Відзначали також тверді відкладення у вигляді над'ясеневого зубного каменю. Ці індекси широко використовуються в стоматологічній практиці з діагностичною метою при різних запальних захворюваннях тканин пародонта. Вважається доведеним, що порушення якості гігієни порожнини рота знаходиться у

прямій залежності з явищами локального запалення.

При аналізі індексної оцінки гігієнічного стану порожнини рота було встановлено, що показник індексу ОНІ-S становив  $1,44 \pm 0,08$  бала у пацієнтів 18-24 років з дефектами коронкової ча-

стини зубів, що свідчить про задовільний рівень гігієни ротової порожнини (табл.). Подібна тенденція спостерігалась і в пацієнтів 25-30 років з цим же етіологічним фактором запалення ясен ( $1,66 \pm 0,09$  бала).

### Показники стану рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів молодого віку з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом ( $M \pm m$ )

Вік (роки)	18-24		25-30	
	ОНІ – S (бал)	Сілнес-Лое (бал)	ОНІ – S (бал)	Сілнес-Лое (бал)
З дефектами коронкової частини зуба n=128	$1,44 \pm 0,08$	$1,73 \pm 0,09$	$1,59 \pm 0,08$	$1,81 \pm 0,10$
З ортодонтичними та ортопедичними конструкціями n=56	$2,25 \pm 0,12$	$2,73 \pm 0,15$	$2,51 \pm 0,13$	$2,89 \pm 0,16$
З ортодонтичною патологією та неправильним прикріпленням вуздечок n=102	$1,51 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,09$	$1,87 \pm 0,10$

Однак найбільш виражені зміни показників індексу гігієни ОНІ-S встановлено у пацієнтів з різними незнімними ортопедичними та ортодонтичними конструкціями. Так, цифрові значення індексу, що вивчається, становили від  $2,25 \pm 0,12$  бал. до  $2,51 \pm 0,13$  бал., що відповідало незадовільній та поганій гігієні порожнини рота. У пацієнтів, які мали ортодонтичну патологію та неправильне прикріплення вуздечок, гігієнічний індекс становив  $1,51 \pm 0,08$  бала у віковій групі 18-24 роки та  $1,69 \pm 0,09$  бала в 25-30 років відповідно, що відповідає “задовільному” за градацією ВООЗ.

Проведений аналіз даних при вивченні показників індексу Сілнес–Лое показав, що з віком товщина зубного нальоту незначно збільшується. Однак у пацієнтів з дефектами коронкової частини зубів наліт візуально не визначався, а тільки на кінчику зонда, коли проводили біля шийки зуба.

Разом з тим, зміна цифрових значень показників саме цього індексу була найбільш виразною у пацієнтів з різними незнімними ортопедичними й ортодонтичними конструкціями і становила  $2,73 \pm 0,15$  бал. у віковій групі 18-24 років та  $2,89 \pm 0,16$  бал. у пацієнтів 25-30 років. Саме у пацієнтів з незнімними ортопедичними й ортодонтичними конструкціями визначали інтенсивне відкладення зубного нальоту на поверхні коронки зуба і в міжзубних проміжках,

що свідчить про поганий стан гігієни порожнини рота.

Отже, дослідження гігієнічного стану порожнини рота свідчать про те, що у пацієнтів з різними етіологічними факторами запалення тканин пародонта гігієнічний стан порожнини рота коливався від “задовільного” до “поганого”. Тому результати вивчення гігієнічних та пародонтальних індексів і проб об’єктивно підтвердили наявність нерізко вираженого запального процесу в ділянці ясен у хворих на хронічний катаральний гінгівіт осіб молодого віку.

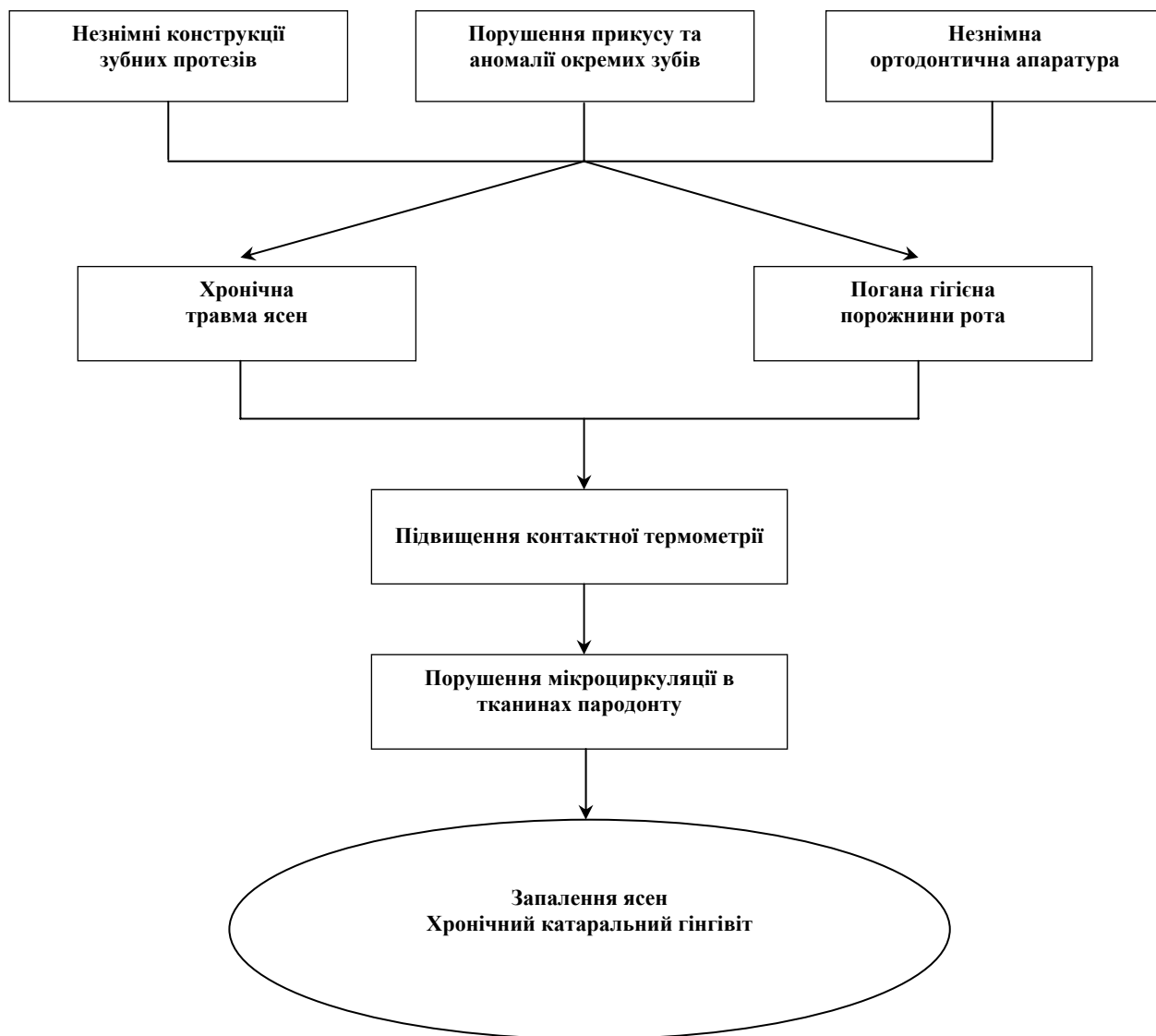
Крім того, простежується очевидний взаємозв’язок і взаємозалежність між рівнем гігієнічного стану порожнини рота і поширеністю та інтенсивністю захворювань пародонта, а відповідно і станом стоматологічного статусу. У зв’язку з цим серед усіх профілактичних стоматологічних методів важливу роль відіграють індивідуальні та професійні гігієнічні заходи в порожнині рота. Особливої значущості набуває концепція контролю утворення зубного нальоту.

Проведені дослідження показали також, що найбільша кількість етіологічних чинників виявлялася при одонтопрепаруванні дефектів твердих тканин зубів та підготовці їх до протезування. До них можна віднести механічні, температурні фактори та вібрацію, особливо при препаруванні дефектів твердих тканин у пришийковій і апроксимальній ділянках зуба.

Встановлено, що при препаруванні твердих тканин зуба та при наявності незнімних ортодонтичних і ортопедичних конструкцій у порожнині рота відбувається хронічна травма маргінальних ясен (субгінгівальне розташування краю коронки при невідповідності довжини її краю, який занурюється в зубоясеневу борозенку). При цьому виникає розпушення епітелію ясен. На нашу думку, саме після препарування та фіксації металокерамічних коронок і незнімних ортодонтичних конструкцій виникають ускладнення у вигляді патологічних станів у тканинах пародонта.

При обстеженні пацієнтів з різними видами зубних незнімних конструкцій у порожнині рота встановлено, що до патологічних станів тканин пародонта можна віднести гострі та хронічні запальні процеси в яснах (гострі та хронічні гінгівіти).

Найбільш часто запальні процеси в яснах, а саме хронічний катаральний гінгівіт, визначали у пацієнтів з конструкціями незнімних протезів у порожнині рота або при порушенні прикусу. Всі ці явища можна віднести до факторів ризику виникнення захворювань пародонта, які виникають в осіб молодого віку від 18 до 30 років (рис.).



**Фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонта в осіб молодого віку**

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що виявлені патологічні стани слизової оболонки пародонта при обстеженні пацієнтів з різними видами незнімних зубних конструкцій мають хронічну запальну реакцію.

2. Доведена необхідність профілактики запальних захворювань пародонта у пацієнтів з

різними видами незнімних зубних конструкцій шляхом розробки нових методів.

3. Нові методи профілактики запалення тканин пародонта повинні володіти протизапальною, протинабряковою діями, нормалізувати мікроциркуляцію в тканинах пародонта та поліпшувати їх трофіку.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буланников А.С. Заболевания пародонта. Клиника, диагностика и лечение / А.С. Буланникова // Мед. помощь. – 2005. – № 4. – С.21-24.

2. Григорьян А.С. Болезни пародонта / А.С. Григорьян. - М.: МИА, 2004. - 287 с.

3. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.

4. Канкянян А.П. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, профилактике и лечении / А.П. Канкянян, В.К. Леонтьев – Ереван: Тигран Мец., 2000. – 360 с.

5. Курякина Н.В. Заболевания пародонта / Н.В. Курякина.—М.: Мед книга, 2005. – 43 с.

6. Саг М.Х. Состояние пародонта в молодом возрасте: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / М.Х. Саг. – М., 1999 – 18 с.

7. Улитовский С.Б. Циркулярная зависимость развития заболеваний пародонта / С.Б. Улитовский // Новое в стоматологии. – 2000. – № 4. – С.55-64.

8. Ainamo J. New perspectives in epidemiologie and prevention of periodontal diseases / J. Ainamo // Dtsch. Lahnarztl – 2000. – Vol. 43, N. 6 – P. 623-630.

9. Albandar, J.M. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases / J.M. Albandar // Periodontol-2000. – 2002. – Vol. 29. – P. 177-206.

10. Albandar J.M. Periodontal diseases in North America / J.M. Albandar // Periodontol-2000.–2002.–Vol.29.–P.31-69.

11. Corbet E.F. Oral diagnosis and treatment planning: part 3. Periodontal disease and assessment of risk / E.F. Corbet // Br. Dent. J. – 2012. – Vol. 213, N 3. – P. 111-121.

12. Green J.C. The simplified oral hygiene index / J.C. Green, J.R. Vermillion // J. Am. Dent. Assoc. – 1964. – Vol. 68. – P. 7-10.

13. Neely A.L. The natural history of periodontol disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care / A.L. Neely, T.R. Holford, H. Loe // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72, N 28. – P. 1006-1015.

14. Periodontal disease prevalence in different age groups in Japan as assessed according to the CPITN / H. Miyazaki, N. Hanada, M.I. Andoh [et al.] // Commun. Dent. Oral. Epidemiol. – 2000. – Vol. 17. – P. 71-74.

15. Silness J. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition / J. Silness, H. Loe // Acta Odontol. Scand. – 1964. – Vol. 22. – P. 121-135.

## REFERENCES

1. Bulannikov AC. [Periodontal diseases. Clinical picture, diagnostics and treatment]. Meditsinskaya pomoshch'. 2005;4:21-24. Russian.

2. Grigoryan AS. [Periodontal diseases]. M. MIA, 2004;287. Russian.

3. Zaitsev VM. [Applied Medical Statistics]. St. Petersburg: LTD "Publ FOLIANT", 2003;432. Russian.

4. Kankanyan AP, Leont'ev VK. [Periodontal diseases: new approaches in etiology, pathogenesis, prevention and treatment]. Er.: Tigran Mec., 2000;360. Russian.

5. Kuryakina NV. [Periodontal diseases]. Meditsinskaya kniga, 2005;43. Russian.

6. Saag MK. [State of periodontium in early life]. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. 1999;18. Russian.

7. Ulitovskiy SB. [Circular dependence of development of periodontal diseases]. Novoe v stomatologii. 2000;4:55-64. Russian.

8. Ainamo J. New perspectives in epidemiologie and prevention of periodontal diseases. 2000;43(6);623-30.

9. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol-2000. 2002;29:177-206.

10. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. Periodontol-2000. 2002;29:31-69.

11. Corbet EF. Oral diagnosis and treatment planning : part 3. Periodontal disease and assessment of risk. Br. Dent. J. 2012;213(3):111-21.

12. Green JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J. Am. Dent. Assoc. 1964;68:7-10.

13. Neely AL. The natural history of periodontol disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. J. Periodontol. 2001;72(28):1006-15.

14. Miyazaki H, Hanada N. Periodontal disease prevalence in different age groups in Japan as assessed according to the CPITN. Commun. Dent. Oral. Epidemiol. 2000;17:71-74.

15. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol. Scand. 1964;22:121-35.



УДК 616.314.14/.17-092-08-053.2:616.34

**В.Я. Крупей**

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕНЬ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ І ПАРОДОНТА ТА ЗАСОБИ ЇХ ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського  
майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна  
Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevskogo  
Voli square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine*

**Ключові слова:** *зуби, діти, тверді тканини зубів, пародонт, захворювання шлунково-кишкового тракту*  
**Key words:** *teeth, children, hard dental tissues, periodontium, diseases of gastrointestinal tract*

**Реферат.** *Современные представления о патогенезе поражений твердых тканей зубов и пародонта и средства их лечения у детей с хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Крупей В.Я. Изменения в полости рта нередко являются отражением закономерностей патогенеза ряда патологических состояний и, в первую очередь, со стороны пищеварительного тракта. Поэтому целью исследования стало уточнение отдельных звеньев патогенеза поражения твердых тканей зубов и тканей пародонта у детей с хронической патологией желудочно-кишечного тракта и разработка схемы их лечения. В проведенном исследовании наблюдали 441 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет с кариесом зубов и генерализованным хроническим катаральным гингивитом, страдающих хроническим гастритом и дуоденитом, и которые имели язву 12-перстной кишки и синдром мальабсорбции различной степени тяжести. Все дети были разделены на 2 группы - основную и сравнения. В ходе исследования выявлен наиболее опасный и малоизвестный путь патогенеза, который проходит через общие процессы снижения продукции различных белков (иммунной системы и антисептиков), вызывает нарушение общей и местной резистентности и, в конечном счете, минерального обмена. Подобные нарушения ослабляют полноценную минерализацию эмали зуба, снижают оптимальный состав и свойства ротовой жидкости, стимулируют процессы гликолиза в полости рта. Профилактика кариеса зубов и генерализованного хронического катарального гингивита у детей с хронической патологией желудочно-кишечного тракта базируется на применении разработанного лечебно-профилактического комплекса, который включает в себя мукозальный гель Квертулин, пробиотик Лацидофил и препарат Кальциум Д.*

**Abstract.** *Modern views on the pathogenesis of hard dental tissues and periodontium lesions and means of their treatment in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract. Krupey V.Y. Changes in the mouth cavity often reflect regularities of pathogenesis of a number of disease states, and primarily from the digestive tract. Therefore, the purpose of the study was to clarify pathogenesis of certain lesions of hard dental tissues and periodontal tissues in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and development of schemes for their treatment. The study observed 441 children aged from 7 to 15 years with dental caries and generalized chronic catarrhal gingivitis on the background of chronic gastritis and duodenitis, duodenal ulcer and malabsorption syndrome. All the children were divided into 2 groups - basic and comparison one. The study identified the most dangerous and little-known way of pathogenesis, which passes through the general processes of reducing the production of various proteins (immune system and antiseptics), is a violation of the general and local resistance and, ultimately, mineral metabolism. Such disorders impair complete mineralization of tooth enamel, reduce optimal composition and properties of saliva stimulating glycolysis processes in oral cavity. Prevention of dental caries and generalized chronic catarrhal gingivitis in children with chronic pathology of the gastrointestinal tract is based on the use of developed therapeutic and prophylactic complex, which includes mucosal gel Kvertulin, probiotic Latsidofil and drug Calcium D.*

Людина, як і будь-який живий організм, являє собою саморегулюючу систему. Регулювання всіх фізіологічних процесів здійснюється автоматично. Однак ця саморегуляція ефективна за умови, що всі системи збереження гомеостазу працюють бездоганно. Таких систем в організмі людини багато і всі вони взаємозалежні. Якщо

відбувається якийсь збій у роботі однієї із систем, інші механізми намагаються допомогти організму вирівнятися і починають працювати з більшою напругою, ніж зазвичай.

Пошук шляхів підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей, які мають стоматологічні захворювання на тлі

соматичної патології, є актуальною проблемою. Результати клінічних досліджень останніх років свідчать про зростання числа дітей з патологією розвитку твердих тканин зубів та тканин пародонта, які виникають на тлі різноманітних соматичних захворювань. Анатомічний і функціональний взаємозв'язок між шлунково-кишковим трактом і його початковим відділом – органами порожнини рота, зумовлює прояв тяжкої стоматологічної патології, особливо в умовах хронічного процесу, що супроводжується порушенням мікробіоценозу та всмоктування і транспорту поживних речовин у тонкому кишечнику. Це впливає на формування зубів як високомінералізованих органів, порушує їх структуру, хімічний склад та впливає на формування тканин пародонта, що призводить, у свою чергу, до розвитку карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту [6, 9].

У комплексі порушень буває важко виділити питому вагу кожної ланки цієї системи. Залучення в патологічний процес функціонально пов'язаних з кишечником органів супроводжується порушенням діяльності останніх і можливим розвитком тяжких змін всієї травної системи. Тому поряд з вивченням клінічних проявів, що розвиваються внаслідок ураження кишечника, важливим є виявлення взаємозв'язку між порожниною рота і захворюваннями травних органів, що дозволяє уточнити не тільки патогенез ряду патологічних процесів, а й удосконалити діагностику, вибір методів лікування і профілактики [2].

В останні роки отримані нові відомості про те, що зміни в порожнині рота нерідко є відображенням закономірностей патогенезу ряду патологічних станів і, в першу чергу, з боку травного тракту [4]. Особливо зріс інтерес до вивчення ранніх симптомів поєднаних захворювань, тому що патологічні зміни органів порожнини рота часто ускладнюють перебіг основного захворювання [5].

Зміни слизової оболонки порожнини рота при хронічних захворюваннях ШКТ зазвичай мають неспецифічний характер і проявляються зміною кольору, набряклістю в періоди загострень основного захворювання, характерним нальотом на язиці, дифузною десквамацією епітелію на дорсальній поверхні язика, витонченням окремих ділянок слизової оболонки порожнини рота, різного характеру запальною реакцією ясен. Частим симптомом загальної патології є глосалгія і хронічний рецидивуючий афтозний стоматит [1, 5].

Виявлення характеру стоматологічної патології у дітей з хронічною патологією ШКТ в

різних вікових групах є також одним з важливих моментів при плануванні і проведенні як індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, так і масових регіональних програм профілактики. У зв'язку з цим продовжують залишатися актуальними питання вивчення стану органів порожнини рота у дітей з хронічними захворюваннями ШКТ, змін з боку тканин пародонта, слизової оболонки порожнини рота, складу і властивостей ротової рідини, твердих тканин зубів.

Актуальність теми дослідження зумовлена зростанням захворюваності патології ШКТ протягом останніх років.

Анатомо-фізіологічні особливості дітей, які хворіють на хронічні захворювання ШКТ, диктують необхідність вивчення клінічних проявів стоматологічних захворювань у них. У зв'язку з цим є очевидним, що лікування і профілактика уражень твердих тканин зубів та запальних процесів у тканинах пародонта у дітей з хронічною патологією ШКТ повинні бути комплексними і спрямованими на нормалізацію загального стану організму, покращуючи якість життя дитини.

Будучи початковим етапом травного тракту, порожнина рота є окремою екологічною нішею, заселеною мікроорганізмами, які, у свою чергу, відповідальні за формування місцевого імунітету і здатні забезпечувати резистентність колонізації цього біотипу [10]. При виникненні стоматологічної патології мікрофлора, що має агресивні, вірулентні і хвороботворні властивості, чинить не лише шкідливу дію на тканини ділянки ураження, але може й несприятливо впливати на стан всього організму, завершуючи це постійне «замкнене» коло і вносячи свій вклад до розвитку патологічних порушень з боку органів шлунково-кишкового тракту, що особливо важливо враховувати в дитячому віці [8]. Проте наявні роботи, присвячені захворюванням органів травлення у дітей, мало стосуються питань, пов'язаних з біологією порожнини рота і розвитком стоматологічних патологій.

Дослідженнями ряду авторів доведено, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту відіграють велику роль у виникненні уражень твердих тканин зубів та пародонта у дітей [7]. Вивчення їх впливу на формування патологічних станів у тканинах порожнини рота – актуальне завдання для сучасної стоматології. Немає сумніву в тому, що зміни в порожнині рота відображають закономірності патогенезу системної патології, оскільки вони зумовлені етіологічною, патогенетичною і функціональною інтеграцією всіх систем організму, що набуває

особливого значення при вивченні клініки, діагностики, лікування і профілактики стоматологічних захворювань на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту [3].

Тому подальше вивчення стоматологічного здоров'я дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі уточнення окремих ланок патогенезу та розробка науково-обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів і визначають актуальність дійсного дослідження.

Виходячи з вищезазначеного, метою дослідження стало уточнення окремих ланок патогенезу ураження твердих тканин зубів та тканин пародонта у дітей з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту та розробка схеми їх лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У проведеному дослідженні спостерігали 441 дитину у віці від 7 до 15 років з карієсом зубів та ГХКГ, які страждали на хронічний гастрит і дуоденіт та мали виразкову хворобу 12-палої кишки і СМА різного ступеня тяжкості. Всі діти були розподілені на 2 групи – основну та порівняння.

Дітям цих груп видаляли зубні відкладення і при необхідності проводили санацію порожнини рота. Гігієну порожнини рота всі діти здійснювали за допомогою зубної пасти та зубного еліксиру лізодент, який не містить спирту.

Дітям основної групи крім місцевих лікувально-профілактичних заходів призначали курси розроблених лікувально-профілактичних комплексів. Дітям основної групи першої підгрупи крім гігієни порожнини рота проводили місцеве лікування шляхом застосування аплікацій мукозального гелю квертулін. Мукозальний гель наносили за півгодини до прийому їжі 2 рази на день протягом 2 тижнів. Курс лікування проводили 2 рази на рік. Друга підгрупа основної групи досліджуваних дітей крім місцевого лікування отримувала препарат кальцію – кальціум-Д, який регулює обмін кальцію та фосфору, а також поповнює нестачу кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> в організмі дитини. Кальціум-Д – це сироп, який призначали дітям з 6 до 15 років по 15 мл двічі на день безпосередньо перед їжею або під час неї. Курс прийому препарату становив 2 тижні.

Діти третьої підгрупи основної групи крім місцевого лікування та препарату кальцію приймали ще й пробіотичний препарат. Як пробіотик, що містить живі активні бактерії *Lactobacillus*

*acidophilus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011, було використано препарат лацидофіл.

Капсули лацидофілу діти приймали внутрішньо під час їжі, запиваючи невеликою кількістю охолодженої води, 3 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років призначали по 1 капсулі на прийом, а у віці старше 12 років по 2 капсули на прийом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені клінічні дослідження стоматологічного здоров'я у дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту дозволили сформулювати власне бачення розвитку карієсу зубів та генералізованого хронічного катарального гінгівіту.

Побудована нами концепція виникнення основних стоматологічних захворювань не виключає класичних уявлень про роль гліколітичних процесів у демінералізації твердих тканин зубів та первинного запалення в тканинах пародонта. Однак результати наших досліджень дозволили з усією впевненістю стверджувати, що етіологія і патогенез карієсу зубів і ГХКГ у дітей, які виникають на тлі хронічних захворювань ШКТ, мають більш складні механізми. Основні патологічні процеси, які відбуваються в порожнині рота, та їх роль всебічно вивчалися нами в клініці і представлені на схемі 1. Аналізуючи схему 1, необхідно звернути увагу на те, що вплив складних механізмів ендogenous та екзогенного характеру на тверді тканини зубів і тканини пародонта завершується в підсумку демінералізацією перших і запаленням других. Разом з тим комплекс різних факторів впливає на організм дитини кількома шляхами.

Найбільш небезпечний і маловідомий шлях, що відбувається через загальні процеси зниження продукції різних білків (імунної системи і антисептиків), викликає порушення загальної й місцевої резистентності та в кінцевому рахунку мінерального обміну. Подібні порушення послаблюють повноцінну мінералізацію емалі зуба, знижують оптимальний склад і властивості ротової рідини, стимулюють процеси гліколізу в порожнині рота. Слід враховувати й те, що в умовах зниженої резистентності тканин порожнини рота відбувається порушення біоценозу ротової порожнини, зрив дозопальних механізмів захисту тканин порожнини рота, і все це є в підсумку пусковим механізмом для процесів демінералізації твердих тканин і первинного запалення тканин пародонта.



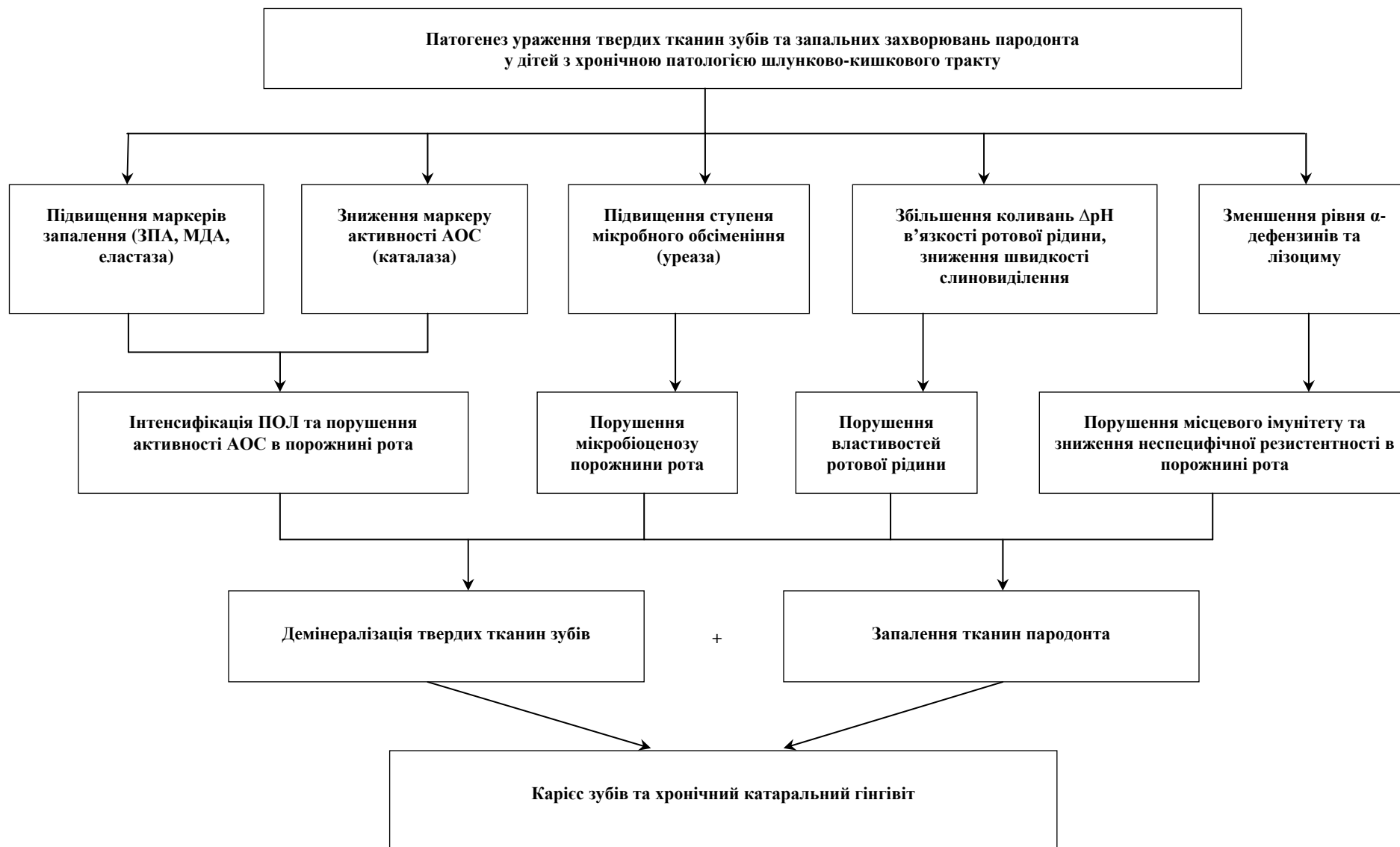
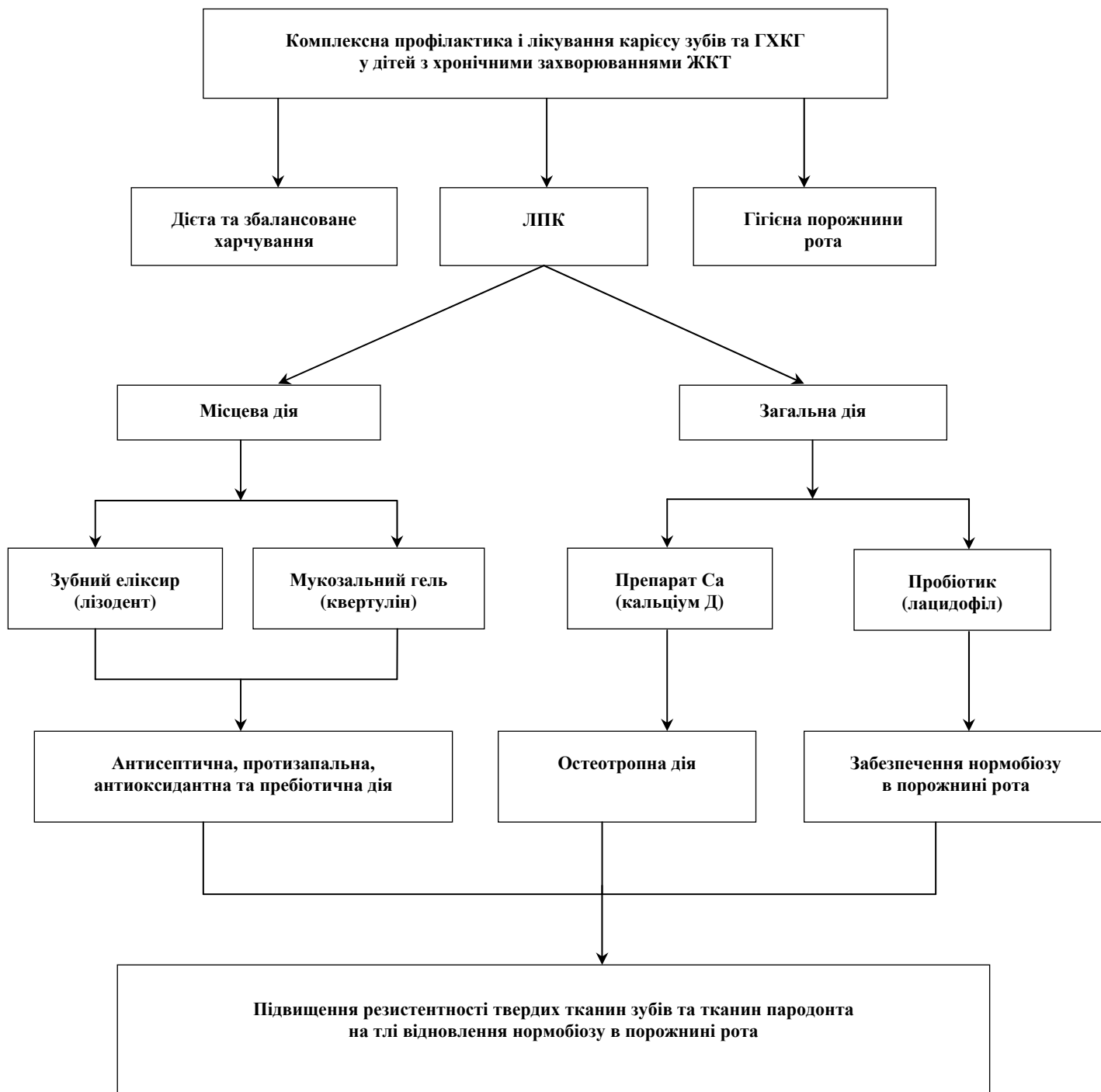


Схема 1. Патогенез карієсу зубів та ГХКГ у дітей на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту

У результаті проведених досліджень нами розроблено та апробовано в клінічних умовах лікувально-профілактичні заходи, складовою ча-

стиною яких є застосування засобів індивідуальної гігієни, збалансоване харчування і загальне оздоровлення організму (схема 2).



**Схема 2. Профілактика та лікування карієсу зубів і ГХКГ у дітей на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту**

Профілактика карієсу зубів та генералізованого хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічною патологією ШКТ базується на застосуванні розробленого ЛПК, який включає в себе мукозальний гель Квертулін, що складається

з трьох компонентів: інуліну з кореню цикорія, який є одним із сильних пребіотиків; кверцитину із софори, який має мукозопротекторні та гепатопротекторні властивості; цитрату кальцію; препарат кальціум-Д, як комбінований

препарат, що регулює обмін кальцію та фосфору, а також поповнює їх нестачу в організмі дитини.

Вітамін D<sub>3</sub>, що є у цьому препараті, посилює всмоктування кальцію, регулює мінеральний обмін в організмі, що вкрай необхідно для нормального дозрівання кісткової тканини, її метаболізму і фізіологічної функції. Третім препаратом, що входить до розробленого ЛПК, є пробіотик “лацидофіл”, що містить живі активні бактерії *Lactobacillus acidophilus* R0052 і *Lactobacillus rhamnosus* R0011 та підтримує і регулює фізіологічну рівновагу мікрофлори кишечника, рН, стимулює синтез епітеліальних клітин кишкової стінки, підвищуючи тим самим природний захист травної системи. Бактерії

*Lactobacillus rhamnosus* R0011 зменшують високу толерантність до молочних продуктів і зменшують загальну алергізацію організму, що використовується в лікуванні алергічних захворювань.

У результаті застосування препаратів у комбінації розробленого ЛПК забезпечується висока клінічна ефективність у дітей з карієсом зубів та ГХКГ на тлі хронічних захворювань ШКТ.

Розроблені лікувально-профілактичні заходи базуються на пріоритетній ролі замішуючого призначення облігатних регуляторних та захисних засобів, що особливо важливо й безпечно для дитячого організму.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврилова О.А. Структура поражений поверхностей зубов кариозным процессом у детей, страдающих хроническими гастроудоденальными заболеваниями / О.А. Гаврилова, С.А. Зюзькова, О.В. Иванова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - №2. - С.91-95.

2. Горбачёва И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным парадонтитом / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. - 2004. - № 3. - С. 6-11.

3. Десятниченко К.С. О механизме взаимосвязи ротовой фазы пищеварения, состояния полости рта и желудочной секреции / К.С. Десятниченко, В.К. Леонтьев // Институт стоматологии. - 2007. - № 3. - С. 102-103.

4. Петрова А.П. Кариесогенная ситуация при хронической гастроудоденальной патологии у детей / А.П. Петрова, С.Ю. Шубенкова // Актуальные вопросы современной практической медицины: материалы науч.-практ. конф. - Саратов, 2004. - С.31.

5. Рединова Т.Л. Возможности диагностики патологии желудочно-кишечного тракта по данным

термометрии языка / Т.Л. Рединова, Е.В. Сабельникова // Стоматология. - 2003. - № 4. - С. 25-28.

6. Цимбалистов А.В. Патологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А.В. Цимбалистов, Н.С. Робакидзе // Стоматология для всех. - 2005. - № 1. - С. 28-34.

7. Ghandour K. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestation / K. Ghandour, M. Issa // Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. - 1999. - Vol. 72. - P. 565-567.

8. Kinane D.F. Periodontal manifestations of systemic disease / D.F. Kinane, G.J. Marshall // Aust. Dent. - 2001. - N 46. - P. 2-12.

9. Tar I. Periodontal disease and general health - literature review / I. Tar, R. Martos // Fogorv. Sz. - 2002. - N 95. - P. 73-77.

10. The Relationship Between Porphyromonas gingivalis Infection and Local and Systemic Factors in Children / E. Bimstein, S. Sapir, Y. Hour-Haddad [et al.] // J. Periodontology. - 2004. - Vol. 75, N 10. - P. 1371-1376.

## REFERENCES

1. Gavrilova O.A. [The structure of tooth surfaces lesions with caries process in children with chronic gastroduodenal diseases] Russian newspaper perinatology and pediatrics. 2010;2:91-95. Russian.

2. Gorbachev IA. [Unity system of pathogenetic mechanisms of internal diseases associated with generalized periodontitis]. Stomatologiya. 2004;3:6-11. Russian.

3. Desyatnichenko KS, Leont'ev KS. [About the mechanism of the relationship of the oral phase of digestion, oral health and gastric secretion]. Institute of Dentistry. 2007;3:102-3. Russian.

4. Petrov AP. [Cariesogenic situation in chronic gastroduodenal pathology in children]. Actual problems of modern practice of medicine: Proceedings of the conference. Saratov. 2004;31. Russian.

5. Redinova TL, Sabelnikova EV. [Ability to diagnose pathology of the gastrointestinal tract according

thermometry of the tongue]. Stomatologiya. 2003;4:25-28. Russian.

6. Tsimbalistov AB, Robakidze NS. [Pathophysiological aspects of comorbidity of mouth and gastrointestinal tract]. Stomatologiya dlya vseh. 2005;1:28-34. Russian.

7. Ghandour K, Issa M. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1999;72:565-7.

8. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. IJ. AustDent. 2001;46:2-12.

9. Tar I, Martos R. Periodontal disease and general health - literature review. Fogorv. Sz. 2002;95:73-77.

10. Bimstein E, Sapir S, Hour-Haddad Y. et al. The Relationship Between Porphyromonas gingivalis Infection and Local and Systemic Factors in Children. J. Periodontology. 2004;75(10):1371-6.

УДК 614.876:614.8.086.5:616-021(477)

**І.М. Хоменко**

## ДОЗИ ОПРОМІНЕННЯ ТА ОЦІНКА ЗАХОДІВ РАДІОЛОГІЧНОГО ЗАХИСТУ НАСЕЛЕННЯ НАЙБІЛЬШ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
кафедра гігієни харчування і гігієни дітей та підлітків*

*(зав. – д. мед. н., проф. І.П. Козярін)*

*вул. Дорогожицька, 9, Київ, 01112, Україна*

*Shuryk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine*

*Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 01112, Ukraine,*

*e-mail: khomen2010@ukr.net*

**Ключові слова:** радіоактивно забруднені території, доза опромінення, захворюваність дорослого населення  
**Key words:** irradiation doses, radioactively contaminated territories, morbidity of adult population

**Реферат.** Дозы облучения и оценка мер радиологической защиты населения наиболее радиоактивно загрязненных территорий Украины. Хоменко И.М. Проведен анализ и оценка применяемых в стране мер радиологической защиты и уровней облучения населения, которое проживает в наиболее радиоактивно загрязненных вследствие ЧК местностях. Уровни накопленных и ожидаемых доз облучения оценивали по результатам их реконструкции. Также использовали данные областной санитарно-эпидемиологической станции по определению содержания радионуклидов в организме. Последние определяли с помощью счетчика излучений человека. Первичную информацию о заболеваемости анализировали по изменениям в динамике наблюдения за отдельными территориями. На основании анализа существующих национальных данных показано, что в отдельных населенных пунктах Овручского района Житомирской области уровни доз облучения за 1986-2013 гг. превышают установленный национальным законодательством критерий дозы при жизни 70 мЗв. За этот период у населения было реализовано до 92% от ожидаемой рассчитанной дозы облучения при жизни и облучение малыми дозами продолжается. Только небольшая доля опрошенных использует контрмеры с целью получения радиоактивно чистой продукции. Установленные особенности указывают на необходимость продолжения осуществления мер защиты населения от действия ионизирующего облучения.

**Abstract.** Irradiation doses and evaluation of measures of radiological protection of population dwelling in the most radioactively contaminated territories of Ukraine. Khomenko I.M. Analysis and evaluation of the most used measures of radiological protection in the country and levels of irradiation of the population dwelling on the most radioactively contaminated territories due to the Chernobyl catastrophe was conducted. The levels of cumulative and committed doses of irradiation were evaluated by the results of their reconstruction. Data of the regional sanitary and epidemiological station on detection of the content of radionuclides in the body were also used. They were detected by means of the radiation meter of a person. Primary information on morbidity was analysed by changes in the dynamics of observation of certain territories. Based on the analysis of the existing national data it was shown that in certain centres of population of Ovruch district of Zhytomyrska oblast irradiation doses in 1986-2013 exceeded the specified by national legislation criterion of the dose of 70 mSv within the life. During this period in population there were realized about 92% from the committed calculated dose of irradiation within the life and irradiation with small doses continues. Only a small part of respondents uses countermeasure to get radioactively non-polluted foodstuffs. The defined peculiarities indicate the necessity to continue taking protective measures from ionizing radiation of the population.

В останні роки в Україні після Чорнобильської катастрофи (ЧК) рівні забруднення продуктів харчування місцевого виробництва <sup>137</sup>Cs ще залишаються вище національних допустимих рівнів [3, 5]. В існуючих у країні соціально-економічних умовах жителі радіоактивно забруднених територій (РЗТ) вимушені споживати їх у харчуванні. Обмеженню надходження в організм основних дозоутворюючих радіонуклідів з продуктами харчування мали сприяти передбачені державними програмами заходи радіологічного

захисту: заміна радіоактивно забруднених харчових продуктів радіоактивно чистими та проведення контрзаходів [1, 8].

Як відзначалося в національній доповіді України до 20-х роковин Чорнобильської катастрофи [2], досягнуті в перші десятиріччя після аварії результати «Програми мінімізації наслідків аварії на ЧАЕС» практично зведені нанівець. За нашими узагальненнями, передбачене національним законодавством забезпечення основними радіоактивно чистими продуктами

харчування жителів радіоактивно забруднених внаслідок ЧК територій проводилось незадовільно, а з 2003 р. практично призупинено [10].

У зв'язку із зазначеним, нами виконані дослідження, метою яких обрано аналіз та оцінку застосованих у країні заходів радіологічного захисту та рівнів опромінення населення, яке проживає в найбільш радіоактивно забруднених внаслідок ЧК місцевостях.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Об'єктом дослідження були радіоактивно забруднені райони Волинської (Камінь-Каширський, Любешівський, Маневицький) та Житомирської області (Народицький, Лугинський, Овруцький), їх доросле населення (18 років і старше) та населення України в цілому (контроль).

Дослідження включали аналіз та оцінку доз опромінення, стану проведення заходів радіологічного захисту та здоров'я населення, яке проживає на РЗТ.

Рівні накопичених і очікуваних доз опромінення оцінювали за загальновідомими національними даними [6]. У розрахунок відібрано рівні доз за 1986-1997 рр., 1998-2003 рр. і 2004-2013 рр. За наведеними в Збірці даними вираховували також реалізовану частку дози від очікуваної розрахованої дози опромінення за життя. Розрахунки проводили для поселень, у яких визначаються найбільші рівні накопичених за 70 років життя доз опромінення. Також використовували дані обласної санітарно-епідеміологічної станції по визначенню вмісту радіонуклідів в організмі. Останні визначали за допомогою лічильника випромінювань людини (ЛВЛ).

Первинну інформацію щодо загальної захворюваності отримували в територіальних медичних управліннях досліджуваних областей та Міністерстві охорони здоров'я України.

Первинні та розрахункові дані аналізували за змінами в динаміці спостереження за окремими територіями. Термін спостереження був з 2001 по 2011 рік. Для визначення відмінностей між показниками захворюваності при зіставленні їх як у часі, так і в просторі використовували критерій Стьюдента ( $t$ ). Порівняння показників між собою та з контролем (Україна в цілому) проводили за допомогою статистичних і математичних методів з використанням пакета ліцензійних прикладних ліцензійних комп'ютерних програм SPSS та MS Excel.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На сьогодні в країні єдиним джерелом даних щодо доз опромінення населення РЗТ є Збірка 7

[6]. Але наведені в ній дози є не індивідуальними, а середніми за населеними пунктами. За 1986-1997 рр. вони є річними, а за наступні роки – за періодами. Останній рік – 2055, що за часом відповідає 70 рокам життя людини з часу аварії на ЧАЕС. За роки після оприлюднення наведені в Збірці рівні доз не переглядалися й не уточнювалися. Це свідчить, що за 27 років після найбільшої у світі за всю історію людства техногенної радіаційної аварії наука та практика України не отримали нових знань стосовно рівнів опромінення мільйонної популяції людей, вкрай необхідних для оцінки радіологічних і медичних наслідків цієї аварії.

Узагальнені нами в таблиці 1 дані свідчать про розмаїття рівнів ретроспективно-прогнозних доз опромінення населення досліджуваних населених пунктів Маневицького району Волинської області та Овруцького району Житомирської області. Невисокі рівні опромінення відзначаються в населених пунктах Маневицького району. З 1986 по 2013 р. і за 70 років життя після катастрофи в ньому немає поселень, де б дози перевищували встановлену національним законодавством межу опромінення за життя (70 мЗв).

У той же час в Овруцькому районі в значній кількості населених пунктів накопичені вже до 2013 р. дози перевищують позитивні рівні. Це має місце й в усіх досліджуваних нами населених пунктах. У с. Солотине вони досягали 158,0 мЗв, що більше ніж вдвічі вище національного критерію.

Згідно з нашими розрахунками, за минулі 28 років було реалізовано до 92% від очікуваної розрахованої дози опромінення за життя та близько 80% дози було отримано в перше десятиріччя після катастрофи.

Узагальнені нами результати визначення вмісту інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  в організмі людини із застосуванням ЛВЛ по Волинській області свідчать, що у 2010 р. перевищення контрольних рівнів вмісту  $^{137}\text{Cs}$  в організмі встановлено лише в 0,9% обстеженого населення, яке проживає на РЗТ. Серед дорослого населення перевищення контрольних рівнів вмісту  $^{137}\text{Cs}$  спостерігалось в 0,15%, серед дітей – у 2,23% випадків із числа обстежених (рис. 1).

У 2011 р. перевищення контрольних рівнів вмісту  $^{137}\text{Cs}$  в організмі встановлено в 1,3% обстеженого населення та в 3,41% дітей. Привертає увагу, що серед обстежених більш висока питома вага дітей із перевищенням дози: 89% у 2010 р. та 65,6% – у 2013 р. Хоча ці частки й невеликі, але вони свідчать про недостатню ефективність застосовуваних заходів протирадіаційного захисту.

**Накопичені та очікувані дози опромінення населення досліджених поселень Волинської та Житомирської областей, мЗв станом на 2014 рік**

Населений пункт	Накопичені та очікувані дози опромінення, мЗв		
	за 1986-1997 рр.	за 1986-2013 рр.	за 70 років життя
<b>Волинська область, Маневицький район, 55 населених пунктів, з накопиченими дозами опромінення вище 70 мЗв – немає</b>			
Бережниця	24,0	28,2	31,0
Велика Осниця	25,0	29,5	32,0
Галузія	37,0	43,2	46,0
Мала Осниця	26,0	30,6	33,0
Прилісне	26,0	30,4	33,0
Серхів	34,0	39,9	43,0
<b>Житомирська область, Овруцький район, 150 населених пунктів, з накопиченими дозами опромінення вище 70 мЗв – 9</b>			
Виступовичі	94,0	112,6	123,0
Возлякове	61,0	72,4	79,0
Делета	91,0	106,8	117,0
Думинське	59,0	69,6	75,0
Млини	77,0	91,5	99,0
Олександрри	57,0	69,4	76,0
Піхоцьке	97,0	114,4	124,0
Солотине	134,0	158,0	171,0

Відомо, що поширеними заходами запобігання внутрішнього опромінення на РЗТ є радіаційний контроль продуктів харчування та сировини, заборона вживання місцевих сільгосп-продуктів із вмістом радіонуклідів вище допустимих рівнів, обмеження використання радіоактивно забруднених продуктів харчування та заміна їх радіоактивно чистими. У віддалений період після ЧК природні реабілітаційні процеси

стабілізації радіаційної ситуації на РЗТ себе вичерпали. Тому сьогодні ступінь радіаційної безпеки населення значною мірою визначає спосіб ведення сільськогосподарського виробництва, оскільки 75–95% загальної дози опромінення населення реалізується за рахунок споживання сільськогосподарської продукції, що виробляється на забруднених радіонуклідами землях.

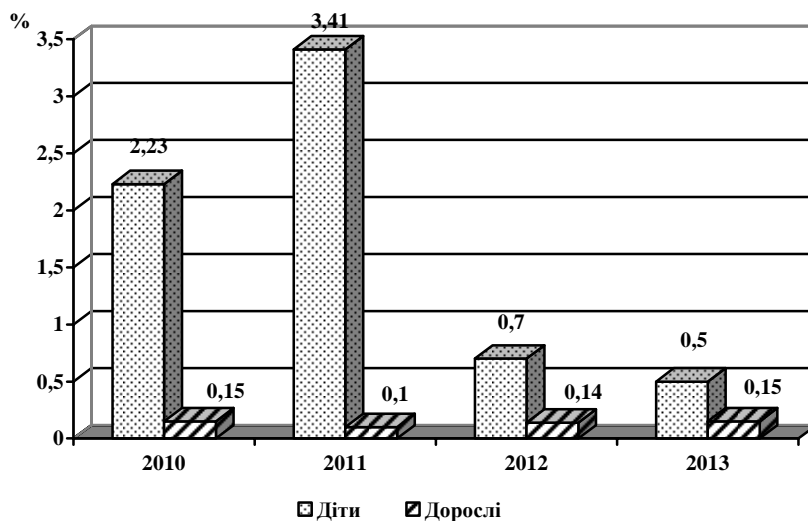


Рис. 1. Питома вага осіб з перевищенням вмісту цезію-137 в організмі жителів РЗТ Волинської області, 2010-2013 рр.

Аналіз літературних джерел свідчить, що в практиці радіологічного захисту в найбільшій мірі застосовувалися цеоліти та премікси. Найбільші обсяги їх виробництва і розповсюдження припадали на середину 90-х років і сягали 7,29 тис. т/рік. До 2008 р. вони зменшилися майже в 14 разів і становили лише 0,503 тис. т. Починаючи з 2009 р. цей протирадіаційний захід населенням вже не вживався [4].

Результати проведеного нами соціологічного опитування населення РЗТ Волинської та Жито-

мирської областей свідчать, що застосування контрзаходів з метою отримання радіоактивно чистої продукції, в першу чергу молока, було дуже низьким. Один із найбільш доступних у системі контрзаходів – комбікорми для переводу тварин на чисте вигодовування - застосовували всього 10,2% опитаних у Волинській та 12,8% – у Житомирській областях (табл. 2). Фероцин у Житомирській області використовувало 1,8% опитаних, у Волинській – 2,5%.

Таблиця 2

**Види застосовуваних населенням РЗТ контрзаходів з метою отримання радіоактивно чистої продукції, %**

Види застосованих контрзаходів	Волинська область		Житомирська область	
	так	ні	так	ні
Комбікорми	10,2	89,2	12,8	87,2
Фероцин	2,5	97,5	1,8	98,2
Кормосуміші	4,4	95,6	4,2	95,8
Цеоліти	2,5	97,5	1,8	98,2
Інші	4,0	96,0	2,4	97,6

У Житомирській області цеоліти використовувало 1,8%, інші препарати – 2,4% опитаних.

Радіопротекторні препарати (альгірати, пектини) для зменшення накопичення радіонуклідів в організмі та прискорення їх виведення застосовувало 5,4% респондентів Волинської та 6,8% - Житомирської областей.

В умовах, коли централізовано за державними програмами забезпечення радіоактивно чистими продуктами призупинилося з 2003 р., а застосування контрзаходів у сільському господарстві – з 2009 р. населення могло використовувати різ-

номанітні способи кулінарної обробки з метою зниження рівнів радіоактивного забруднення продуктів харчування в домашніх умовах.

Як свідчать дані рисунка 2, більшість серед опитаних респондентів використовує різноманітні способи кулінарної обробки харчових продуктів для зниження рівнів їх радіоактивного забруднення. Лише 3,4% опитаних у Волинській області та 3,0% у Житомирській не застосовували їх. Найбільш радикальними способами більшість населення визнає миття овочів і фруктів та очищення овочів від шкірки.

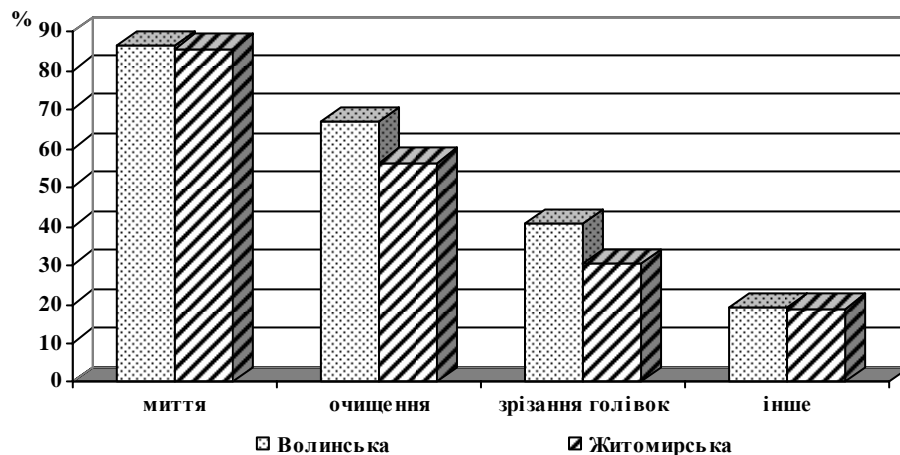


Рис. 2. Види та обсяги застосовуваних населенням РЗТ досліджуваних областей способів кулінарної обробки харчових продуктів, %

За нашими узагальненнями, в існуючій радіаційно-екологічній ситуації загальна захворюваність дорослого населення (18 років і старше) в досліджуваних Волинській та Житомирській областях мала тенденцію до зниження (на 9,09%; від 63704 у 2000 р. до 57912 на 100 тис. нас. у 2011 р., на 9,72%; від 47503 у 2000 р. до 42887 на 100 тис. у 2011 р. відповідно). Проте рівні захворюваності у цей період у Волинській області були вірогідно вищими, ніж в Україні в цілому ( $p < 0,05$ ). У той же час у Житомирській області вони були вірогідно нижчими ( $p < 0,05$ ) загальнодержавних. Зростала захворюваність на всі хвороби дорослого населення Овруцького району Житомирської області (на 22,55%; від 41906 у 2000 р. до 51357 на 100 тис. населення у 2011 р.). У досліджуваних районах Волинської та Лугинському і Народицькому районах Житомирської області відзначалось зниження рівнів захворюваності.

У зв'язку з погіршенням демографічної ситуації та стану здоров'я постраждалих внаслідок ЧК осіб на РЗТ [7, 9], нами оцінено захворюваність дорослого населення хворобами ендокринної системи, розладів харчування й порушення обміну речовин (клас E00-E90 МКХ-10, далі хвороби ендокринної системи).

За результатами отриманих даних щодо захворюваності хворобами ендокринної системи нами було здійснено ранговий розподіл найбільш радіоактивно забруднених районів України за середніми показниками за період 2001-2011 рр.

значень захворюваності дорослого населення за окремими найбільш поширеними нозологіями цього класу хвороб (дифузний зоб I ступеня, дифузний зоб II – III ступеня, набутий гіпотиреоз та інші форми гіпотиреозу, тиреоїдити). Отримані дані свідчать, що в ранговому розподілі найбільшу кількість балів мають Маневицький район Волинської області та Лугинський – Житомирської.

### ВИСНОВКИ

1. У Волинській та Житомирській областях, незважаючи на здійснювані державою заходи радіологічного захисту, жителі радіоактивно забруднених районів піддаються надмірній дії іонізуючого випромінювання переважно за рахунок внутрішнього опромінення.

2. У найбільш постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи районах Житомирської області накопичені за роки після вибуху реактора на ЧАЕС ефективні еквівалентні дози опромінення населення в окремих населених пунктах вже перевищують встановлений національним законодавством критерій дози за життя 70 мЗв.

3. В останнє десятиріччя відбувається зростання загальної захворюваності, захворюваності хворобами ендокринної системи населення у Волинській і Житомирській областях і їх районах. Встановлені особливості вказують на необхідність продовження здійснення заходів захисту населення від дії іонізуючого випромінювання.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ведення сільськогосподарського виробництва на територіях, забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи, у віддалений період (Рекомендації) / За заг. ред. Б.С. Прістера. – К.: Атіка-Н, 2007. – 196 с.

2. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. - К.: Атіка, 2006. – 223 с.

3. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  і  $^{90}\text{Sr}$  у продуктах харчування та питній воді. Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. [Чинний від 2006-05-03]. — К., 2006. – 22 с.

4. Дутов О.І. Радіаційно-екологічні аспекти виробництва сільськогосподарської сировини в регіонах забруднених унаслідок Чорнобильської катастрофи / О.І. Дутов, Х.П. Замула // Агроекологічний журнал. – 2012. - № 1. – С. 35-41.

5. Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 2011 р. Збірка 14 / І.А. Ліхтарьов, Л.М. Ковган, В.В. Василенко [та ін.]. – К., 2012. – 99 с.

6. Ліхтарьов І.А. Ретроспективно-прогнозні дози опромінення населення та загально дозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 1986-1997 рр. Збірка 7. – К.: МНС України, 1998.

7. Прес-реліз до 27-х роковин Чорнобильської катастрофи до парламентських слухань на тему: «Про стан, заходи та перспективи подолання Чорнобильської катастрофи» / МОЗ України. – К., 2013. – 7 с.

8. Про додаткові заходи щодо ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи: Указ Президента України №348/93 від 21 серпня 1993 р.

9. Результати діяльності галузі охорони здоров'я: 2013. – К., 2014. – 172 с.

10. Хоменко І.М. Дослідження стану забезпечення населення радіоактивно чистими продуктами харчування в зонах аварійних викидів Чорнобильської АЕС / І.М. Хоменко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 1. – С. 134-139.



## REFERENCES

1. [Agricultural production in the areas contaminated due to Chernobyl catastrophe in the remote period]. Edited by B. S. Prister. K.: Atika. 2007;196. Ukrainian.
2. [20 years of the Chernobyl catastrophe. Future outlook]. Natsionalna dopovid Ukrainy. Atika. 2006;223. Ukrainian.
3. [Acceptable levels of  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{90}\text{Sr}$  radionuclides in foodstuffs and potable water. Hygienic regulations HR 6.6.1.1-130-2006. Active from 2006–05–03]. Natsionalnyi standart Ukrainy. 2006;22. Ukrainian.
4. Dutov OI, Zamula KhP. [Radiation and ecological aspects of agricultural raw materials production in the areas contaminated due to the Chernobyl catastrophe]. Ahrokolohichniy Zhurnal. 2012;1:35-41. Ukrainian.
5. Likhtariov IA, Kovhan LM, Vasilenko VV. [General dosimetric passportization and results of radiation monitoring of a person in the centres of population of Ukraine, which were exposed to radioactive contamination after the Chernobyl catastrophe]. Uzahalneni dani za 2011. Zbirka 14. 2012;99. Ukrainian.
6. Likhtariov IA. [Retrospective-prognosticative doses of irradiation of the population and general dosimetric passportization in 1997 of the centres of population of Ukraine, which were exposed to radioactive contamination after the Chernobyl catastrophe]. Uzahalneni dani za 1986-1997. Zbirka 7. Ministry of Emergency Situations of Ukraine; 1998. Ukrainian.
7. [Press-release devoted to the 27th anniversary of the Chernobyl catastrophe for the parliamentary hearings "On the status, activities and prospects of overcoming the Chernobyl catastrophe"] Ministry of Health of Ukraine. 2013;7. Ukrainian.
8. [On additional measures to eliminate the consequences of the Chernobyl catastrophe. Decree of the President of Ukraine № 348/93 from August 21]. 1993. Ukrainian.
9. [Results of the activity of health care department: 2013]. 2014;172. Ukrainian.
10. Khomenko IM. [Studying the state of the provision of radioactively non-polluted foodstuffs for population in the areas of accidental releases of the Chernobyl nuclear power station]. Medychni perspektyvy. 2012;1:134-9. Ukrainian.



УДК 632.954:631.453:351.777.5/6

**Б.І. Шпак,  
А.М. Антоненко,  
М.М. Коршун**

### **ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВИХ ІНСЕКТИЦИДІВ КЛАСУ АВЕРМЕКТИНІВ – АБАМЕКТИНУ ТА ЕМАМЕКТИНУ**

*Інститут гігієни та екології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна  
Hygiene and ecology institute  
O.O. Bogomolets National Medical University  
Pobedy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine  
e-mail: antonenko1985@ukr.net*

**Ключові слова:** інсектициди, абамектин, емаектин, токсичність, небезпечність, допустима добова доза  
**Key words:** insecticides, abamectin, emamectin, toxicity, danger, acceptable daily intake

**Реферат.** Особенности токсикодинамики и оценка опасности новых инсектицидов класса авермектинов – абамектина и эмаектина. Шпак Б.И., Антоненко А.Н., Коршун М.М. На основании экспертно-аналитического исследования данных литературы и интернет-сайтов о результатах токсикологических экспериментов различной продолжительности проведена гигиеническая оценка представителей нового класса инсектицидов – макроциклических лактонов: абамектина и эмаектина. Установлено, что абамектин по параметрам острой пероральной и ингаляционной токсичности относится к чрезвычайно опасным пестицидам (I класс), по острой перкутанной токсичности – к умеренно опасным (3), по раздражающему и аллергенному действию – к мало опасным (4). Эмаектин по ЛД<sub>50</sub> при однократном введении в желудок и нанесении на кожу

относится к 3 классу, по острой ингаляционной токсичности и раздражению слизистых оболочек – ко 2 классу (опасные), по раздражению кожи – к 3–4 классу, не имеет аллергенного потенциала – 4 класс опасности. Мыши CF-1 являются наиболее чувствительными животными к воздействию авермектинов в связи с полиморфизмом гена *mdr 1a*, кодирующего р-гликопротеин. Основным органом-мишенью действия авермектинив признана центральная нервная система. Обоснована ДСД для человека абамектина на уровне 0,0002 мг/кг (наименьший NOAEL установлен по общетоксическому действию на родительские поколения и потомков в опыте по изучению репродуктивной токсичности на крысах – 0,12 мг/кг, коэффициент запаса 600) и эмаектин на уровне 0,001 мг/кг (наименьший NOEL установлен в 16-дневном эксперименте на CF-1 мышах – 0,1 мг/кг, коэффициент запаса 100).

**Abstract. Peculiarities of toxicodynamics and evaluation of hazard of the new avermectin class insecticides – abamectin and emamectin. Shpak B.I., Antonenko A.M., Korshun M.M.** Based on the expert-analytical study of literature and websites on the results of toxicological experiments of varying duration, a hygienic evaluation of the new class of insecticides – macrocyclic lactones: abamectin and emamectin was done. It was found that by the parameters of acute oral and inhalation toxicity abamectin is referred to a highly dangerous pesticides (class 1), by acute percutaneous toxicity – to moderately dangerous (3), by irritating and allergenic action – to low dangerous (4). According to LD<sub>50</sub> emamectin in single administration into the stomach and on the skin belongs to class 3, by acute inhalation toxicity and irritation of the mucous membranes – to class 2 (dangerous), by skin irritation – to 3-4 class, having allergenic potential – 4 class of danger. CF-1 mice are animals most sensitive to the effects of avermectins due to polymorphism of their *mdr 1a* gene, coding P-glycoprotein. The main target organ to avermectin action was recognized to be the central nervous system. ADI of abamectin for humans was established at the level of 0,0002 mg/kg (the lowest NOAEL by systemic toxicity for parent and offspring generation was set in the experiment studying reproductive toxicity on rats – 0,12 mg/kg, a safety factor – 600) and emamectin – 0,001 mg/kg (the lowest NOEL was established in 16-day experiment on CF-1 mice – 0,1 mg/kg and a safety factor – 100).

На сьогодні у світі близько 842 мільйонів осіб страждає від хронічного недоїдання. Це означає, що кожна восьма людина не споживає достатню кількість харчових продуктів, щоб бути здоровою та вести активний спосіб життя [15]. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є підвищення врожайності сільськогосподарських культур для забезпечення всього населення планети продуктами харчування рослинного походження та забезпечення тваринництва кормами для отримання необхідної кількості продуктів тваринного походження.

З цією метою в останні роки широко застосовують різноманітні засоби захисту рослин. Не слід забувати, однак, що хімічні засоби, які на сьогодні використовують найбільше, можуть бути небезпечними для людини та навколишнього середовища. Саме тому виробники пестицидів активно розробляють альтернативні варіанти засобів захисту рослин [4, 5, 7].

Авермектини – порівняно новий клас макроциклічних лактонів, які є продуктами біологічного синтезу. У природних та виробничих умовах вони синтезуються ґрунтовим мікроорганізмом *Streptomyces avermitilis*. Механізм дії речовин цього класу (абамектину та емаектину) на комах полягає у блокуванні передачі нервового імпульсу, що призводить до необоротного паралічу та смерті лускокрилих комах [3, 11]. Оскільки зазначені речовини, потрапляючи в організм людини, можуть також впливати на функціонування центральної нервової системи,

їх токсиколого-гігієнічна оцінка та регламентація є вельми актуальною.

Метою роботи була гігієнічна оцінка небезпечності за токсикологічними критеріями нових інсектицидів із класу авермектинів абамектину і емаектину та наукове обґрунтування їх допустимої добової дози.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі на підставі експертно-аналітичного дослідження даних літературних джерел та інтернет-сайтів щодо результатів токсикологічних експериментів різної тривалості наведено гігієнічну оцінку представників нового класу інсектицидів – макроциклічних лактонів: абамектину та емаектину.

Абамектин представляє собою суміш, що містить 80% авермектину В<sub>1а</sub> та 20% авермектину В<sub>1б</sub>. Емаектин, у свою чергу, містить 90% емаектину В<sub>1а</sub> та 10% емаектину В<sub>1б</sub> (табл. 1).

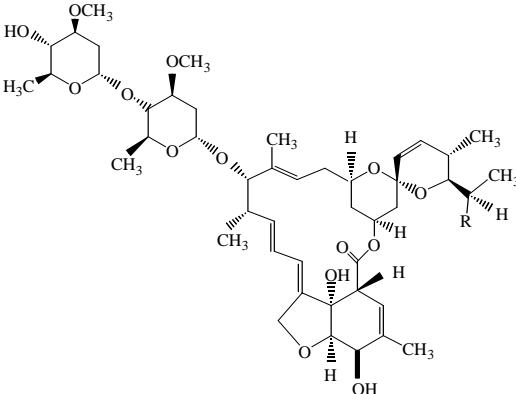
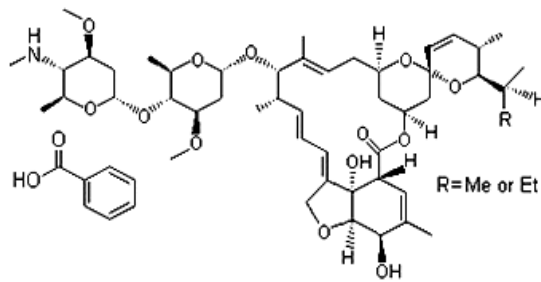
Оцінку токсичності абамектину та емаектину для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини здійснено за даними літератури та інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98). Особливість її полягає в тому, що на відміну від класифікації ВООЗ, яка враховує лише гостру токсичність речовини при пероральному та перкутанному надходженні в організм, вона передбачає також оцінку гострої інгаляційної токсичності, подразнюючої та

сенсibiliзуючої дії, кумулятивних властивостей та віддалених наслідків дії пестициду. Допустиму добову дозу (ДДД) абабектину та емабектину для людини обґрунтували відповідно до

методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів з використанням методичних підходів, викладених у [6].

Таблиця 1

**Фізико-хімічні властивості абабектину та емабектину [1, 8–10]**

Показник	Значення для кожної зі сполук	
	абабектин	емабектин
CAS №	авербектин V <sub>1a</sub> : 65195-55-3 авербектин V <sub>1b</sub> : 65195-56-4	119791-41-2
Емпірична формула	авербектин V <sub>1a</sub> : C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub> , авербектин V <sub>1b</sub> : C <sub>47</sub> H <sub>70</sub> O <sub>14</sub>	емабектин V <sub>1a</sub> : C <sub>49</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>13</sub> емабектин V <sub>1b</sub> : C <sub>48</sub> H <sub>73</sub> NO <sub>13</sub>
Відносна молекулярна маса	авербектин V <sub>1a</sub> : 873,11 авербектин V <sub>1b</sub> : 859,08	емабектин V <sub>1a</sub> : 886,1 емабектин V <sub>1b</sub> : 872,1
Структурна формула:	 <p>V<sub>1a</sub>: R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> V<sub>1b</sub>: R = -CH<sub>3</sub></p>	 <p>V<sub>1a</sub>: R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> V<sub>1b</sub>: R = -CH<sub>3</sub></p>
Агрегатний стан, запах	твердий порошок білого або жовтого кольору, без запаху	кристалічний порошок, білого чи брудно-білого кольору з органічним запахом
Тиск пари, мПа	< 3,7×10 <sup>-3</sup> (25 °C)	4×10 <sup>-3</sup> (21 °C)
Розчинність у воді, мг/дм <sup>3</sup>	1,21 (20 °C)	31,0 (дистильована вода, рН 6,5, 25 °C)
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм <sup>3</sup>	При 20 °C: октанол – 83 ацетон – 72 дихлорметан – 470 етилацетат – 160 метанол – 13 толуол – 23 гексан – 0,11	При 25 °C: октанол – 48 ацетон – 140 дихлорметан – > 500 етилацетат – 81 метанол – 270 толуол – 26 гексан – 0,077
Коефіцієнт розподілу n-октанол/вода (log K <sub>o/w</sub> )	4,4±0,3 (рН 7,2)	3,0 (рН 5) 5,0 (рН 7) 5,9 (рН 9)
Температура плавлення, °C	161,8–169,4	141–147

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз даних літератури та інтернет-сайтів [1, 8–10, 12] дозволив узагальнити дані первинної токсикологічної оцінки авербектинів (табл. 2) та

встановити, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності абабектин за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності відноситься до 1 класу

(надзвичайно небезпечні), за гострою перкутаною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки та алергенністю – до 4 класу (мало небезпечні). Емаектин за середньою смертельною дозою при одноразовому введенні у шлунок

та нанесенні на шкіру відноситься до 3 класу, за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до 2 класу (небезпечні), шкіру за даними різних джерел або не подразнює, або подразнює слабо (3–4 клас) та не має алергенного потенціалу – 4 клас небезпечності.

Таблиця 2

**Первинна токсикологічна оцінка авермектинів [1, 8–10, 12]**

Дослід, вид тварин, токсиметричний параметр, одиниці вимірювання	Значення показника для речовин	
	абамектин	емаектин
Гостра пероральна токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	8,7	>73 та < 92 [9] >83 та <105 (емаектин бензоат) 53–237 (емаектин бензоат) [12] 58 (емаектин бензоат гідрат) 67–88 (емаектин гідрохлорид)
Гостра перкутана токсичність, щури, ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	>330 >2000 (кролі)	>439 та <877 [9] 500–1000 (самці) [12] 1893 (самки)
Гостра інгаляційна токсичність, щури, ЛК <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup>	> 34 и < 51	582 [9] >1049 (самці), [12] 663 (самки)
Подразнююча дія на слизові, кролі	Не виявлена	Помірна
Подразнююча дія на шкіру, кролі	Не виявлена	Не виявлена [9] – слабка [12]
Алергенна дія, мурчаки	Не виявлена*	Не виявлена*#

Примітка: \* – в максимізаційному тесті Магнусона та Клігмана; # – в тесті локального лімфатичного вузла.

Встановлено, що при одноразовому пероральному введенні абамектину та емаектину міжвидова та статева чутливість відсутні. У той же час виявлено, що миші CF-1 більш чутливі до впливу обох речовин, ніж миші CD-1. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абамектину для CD-1 мишей становить 107–120 мг/кг, для CF-1 мишей – 22–31 мг/кг [14]. Зазначене пов'язано з неоднорідністю популяції мишей CF-1 та наявністю серед них субпопуляції з неповноцінною експресією гена *mdr 1a* р-глікопротеїну (гетерозиготи «+/-», гомозиготи «-/-») [9, 10, 14].

Так, встановлено, що при одноразовому введенні абамектину в дозі 0,8 мг/кг у 17% CF-1 мишей речовина викликала розвиток клінічних симптомів ураження нервової системи, тоді як у 83% CF-1 та всіх CD-1 мишей ознак нейротоксичності не спостерігали. Тобто близько 17% популяції CF-1 мишей більш чутливі до дії абамектину. Доведено, що ця чутливість зумовлена відсутністю р-глікопротеїну в тканинах

(зокрема в головному мозку та кишківнику). У спеціальному експерименті показано, що розподілення та виведення емаектину та абамектину у CF-1 мишей «-/-» відбувається повільніше, концентрація в мозку в 150 разів вище, ніж у мишей «+/-», у зв'язку з чим миші «-/-» менш резистентні до дії авермектинів [9, 10, 12, 14].

Відомо, що р-глікопротеїн є важливим компонентом плацентарного та гематоенцефалічного бар'єрів. Встановлено, що у новонароджених щурят вміст р-глікопротеїну в головному мозку та мозочку нижчий, ніж у дорослих тварин. Р-глікопротеїн вперше виявляється в тканинах мозку на 7 добу постнатального розвитку та досягає рівня, притаманного дорослим щурам, на 20 добу після народження. Саме тому новонароджені щури мають підвищену чутливість до абамектину [10, 14]. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абамектину для дорослих SD щурів становить 11 мг/кг, для SD щурів у неонатальному віці – 1,5 мг/кг [16].

Відомо, що механізм дії всіх авермектинів пов'язаний з високою спорідненістю з глутаматними воротами хлорид-іонних каналів нервових та м'язових клітин хребетних, що веде до паралічу і смерті. У комах цей ефект реалізується через специфічний високоафінний ( $10^{-10}$  М) зв'язок з чутливими ділянками. Дослідження на хребетних показали зв'язок між авермектин-зв'язуючими ділянками та гамма-аміномаслянокислотними (ГАМК)-бензодіазепінорецепторними комплексами, функціонально пов'язаними з потенціал-залежними хлоридними каналами. Авермектини діють як ГАМК-агоністи, тобто підвищують проникність мембрани для хлорид-іонів, збільшуючи їх надходження всередину нейронів, що підвищує гальмівний постсинаптичний потенціал і знижує збудливість нейронів. Цей механізм дії схожий на дію бензодіазепінових заспокійливих препаратів. На цій основі вважають, що клінічні симптоми нейротоксичності авермектинів є результатом надмірної фармакологічної активності [3, 9].

В усіх коротко- та довгострокових експериментах на мишах, щурах та собаках у тварин, які отримували максимальні дози абабектину та емабектину, спостерігали клінічні симптоми токсичного впливу на центральну нервову систему: слинотечу, мідріаз, блювання, відсутність знічного рефлексу, тремор, судоми, атаксію, брадикардію, конвульсії. Відповідно, основним органом-мішенню впливу авермектинів визнано центральну нервову систему [9, 10, 12, 13].

За даними додаткових експериментів, результати яких наведені в [10, 14], видно, що середня смертельна доза та мінімальна токсична доза абабектину для макаки резус та людини значно вища, ніж для інших лабораторних тварин. Зокрема, ЛД<sub>50</sub> абабектину для SD щурів становить 11 мг/кг, для макаки резус – більше 24 мг/кг.

Все вищесказане дозволяє віднести авермектини швидше до нейроактивних, ніж до нейротоксичних речовин. Іншим підтвердженням цієї гіпотези є й те, що при випадкових або суїцидальних отруєннях авермектинами, навіть дуже серйозних, у більшості випадків видужання проходило без особливих ускладнень або пізніх залишкових явищ [12].

Однак існує певна відмінність у характері впливу на нервову систему абабектину та емабектину. Якщо в першому випадку в жодному з експериментів на щурах, в яких спостерігали клінічні прояви нейротоксичної дії речовини, не було виявлено гістологічних змін у тканинах як центральної, так і периферичної нервової сис-

теми, навіть у дуже чутливих р-глікопротеїн-дефіцитних CF-1 мишей [10, 13], то в ряді експериментів з емабектином вони були виявлені [9, 12]. Зокрема, в субхронічних та хронічних експериментах у щурів та собак було виявлено цитоплазматичну вакуолізацію головного мозку, дегенерацію білої речовини спинного мозку та в окремих тварин – дегенерацію мієлінового шару сідничного нерва [9, 12].

Враховуючи зазначене вище та керуючись OECD 418, спеціальні експерименти з вивчення постнатальної нейротоксичності абабектину не проводили. У той же час у 2007 році з'явилась інформація щодо представлених у таблиці 3 значень NOAEL абабектину в гострому та субхронічному досліді з вивчення нейротоксичності на щурах [10].

Нейротоксичність же емабектину була вивчена в додаткових дослідіах: гостра пероральна нейротоксичність на щурах, перкутанна – на кролях; підгостра пероральна токсичність на мишах; субхронічна – на щурах та собаках; постнатальна – на щурах. Клінічні симптоми нейротоксичності та гістологічні відхилення в органах нервової системи, виявлені в цих експериментах, були аналогічними описаним вище [9, 12].

Також при аналізі даних літератури [9, 10, 12, 14] було встановлено, що в субхронічних та хронічних експериментах найбільш чутливим видом тварин до дії обох речовин є собаки (табл. 3).

У достатньому наборі тестів як *in vitro* (тест Еймса, тест на точкові мутації в культурі клітин V-79 китайського хом'ячка, тест на позаплановий синтез ДНК у культурі клітин гепатоцитів щурів, цитогенетичний тест на хромосомні аберації в культурі клітин китайського хом'ячка), так і *in vivo* (мікронуклеарний тест на кістковому мозку мишей) встановлено, що обидві досліджувані речовини не мають генотоксичного потенціалу. Отже, згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів, за цим критерієм вони можуть бути віднесені до 4 класу небезпечності [9, 10, 12].

Обидві речовини не проявили канцерогенної активності в дослідіах на щурах та мишах і можуть бути за цим критерієм також віднесені до 4 класу небезпечності [9, 10, 12].

Абабектин та емабектин не мають вибіркової репродуктивної токсичності, а емабектин – ще й ембріотоксичності (3 клас небезпечності згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів) [9, 10, 12]. Оскільки в дослідіах з вивчення ембріотоксичності та тератогенності абабектину на щурах виявлено, що в дозах, нетоксичних для самок, у

поодиноких нащадків проявлялись окремі вади розвитку (розщеплення твердого піднебіння, екзенцефалія, гастрошизіс) [10], то його було віднесено за вказаним критерієм до 2 класу небезпечності.

На основі аналізу підпорогових (максимально недіючих) та порогових (мінімально діючих)

рівнів, що були встановлені в різних токсикологічних експериментах (табл. 3), нами проведено наукове обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) абабектину та емабектину – найбільш інтегрованого токсикологічного показника, покладеного в основу комплексного гігієнічного нормування пестицидів.

Таблиця 3

**Величини недіючих доз абабектину та емабектину в субхронічних та хронічних дослідках [9, 10, 12, 14]**

Вид експерименту	Вид тварин (тривалість експозиції)	NO(A)EL, мг/кг	
		абабектин	емабектин
Субхронічний	Собаки	0,25 (18 тижнів)	0,25 (14 тижнів)
	Щури SD (13 тижнів)	0,4	0,5
	Миші CD (13 тижнів)	4,0	0,5
Хронічний	Собаки (1 рік)	0,25	0,25
	Щури SD (2 роки)	1,5	0,25
	Миші CD (1,5 роки)	4,0	2,5
Канцерогенність	Щури SD (2 роки)	2,0*	2,5*
	Миші CD (1,5 роки)	8,0*	5,1*
Ембріотоксичність і тератогенність	Щури SD	1,6* (самки) 0,8 (плоди)	2,0 (самки) 2,0 [9]; 4,0 [15] (плоди)
	Кролі	1,0 (самки) 1,0 (плоди)	3,0 (самки) 6,0 (плоди)
	Миші CF-1	0,05 (самки) 0,2 (плоди)	–
Репродуктивна токсичність	Щури	0,4* (за репродуктивною токсичністю) 0,12 (за токсичністю для батьків і нащадків)	0,6 (за репродуктивною токсичністю та токсичністю для батьків та нащадків)
Нейротоксичність	Щури (одноразово)	0,5	5,0
	Собаки, щури (багаторазово)	1,6 (щури, 13 тижнів)	0,5 (собаки, 5 тижнів)
	Щури (ембріотоксичність)	–	0,6 (самки) 0,6 (плоди)

Примітки: 1. NOEL – no observed effect level, рівень відсутності пошкоджуючих ефектів, 2. мг/кг – доза речовини в мг на 1 кг маси тіла тварини, 3. \* – максимальна доза, що вивчалась.

На думку закордонних фахівців, миші CF-1, поліморфні за наявністю р-глікопротеїну у тканинах, не є адекватною моделлю для екстраполяції отриманих в експерименті результатів на організм людини [9, 10, 12, 14]. У той же час в Україні при гігієнічному нормуванні пестицидів спираються на результати, отримані на найбільш чутливих видах тварин [6]. Тому при обґрун-

туванні ДДД досліджуваних авермектинів ми враховували обидва підходи.

Найменший NOAEL абабектину при тривалому надходженні в організм встановлено за загальнотоксичною дією для батьківських поколінь та нащадків у досліді з вивчення репродуктивної токсичності на щурах – 0,12 мг/кг (табл. 3). Враховуючи відсутність даних з вивчення

репродуктивної токсичності абаментину на CF-1 мишах, як найбільш чутливих до його дії, беручи до уваги більшу чутливість вагітних самок та плодів мишей CF-1 порівняно з вагітними самками та плодами щурів (табл. 3) при екстраполяції результатів, отриманих на лабораторних тваринах, на організм людини нами було використано коефіцієнт запасу 600. Цей коефіцієнт враховує можливі міжвидові розбіжності у чутливості (10), індивідуальну резистентність (10) та додатковий фактор надійності (від 1 до 10), у випадку абаментину – 6. Таким чином, ДДД абаментину становить 0,0002 мг/кг.

Як вже зазначалось, миші CF-1 є найбільш чутливими до дії аверментинів тваринами. Саме тому при обґрунтуванні величини ДДД для людини нами було використано найменший NOEL емаментину, встановлений у 16-денному експерименті на CF-1 мишах – 0,1 мг/кг. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсикологічній оцінці емаментину, то при екстраполяції результатів, отриманих на лабораторних тваринах, на організм людини нами використано коефіцієнт запасу 100, який враховує міжвидові (10) та внутрішньовидові (10) розбіжності у чутливості. Таким чином, ДДД емаментину становить 0,001 мг/кг.

Слід зазначити, що ДДД абаментину та емаментину бензоату, які були обґрунтовані та затверджені в Україні, знаходяться в межах аналогічних регламентів, що були прийняті в США, ЄС та Росії. Так, експертами US EPA встановлено ChRfD (Chronic reference dose) емаментину на рівні 0,075 мг/кг [8]; в ЄС – ADI (Acceptable Daily Intake) на рівні 0,0005 мг/кг [8, 9, 12]; у Російській Федерації – ДСД (допустимая суточная доза) 0,003 мг/кг [2]. Для абаментину експертами US EPA встановлено ARfD (Acute reference dose) на рівні 0,005 мг/кг [1]; в ЄС – ADI на рівні 0,0025 мг [10]; у Російській Федерації – ДСД 0,0001 мг/кг [2].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абаментин [Електронний ресурс]: Каталог пестицидов – PPDB. – Режим доступу: <http://www.rupest.ru/ppdb/abamectinl.html>. – Назва з екрану.
2. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): ГН 1.2.3111-13. – Режим доступу: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_154632/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154632/). – Назва з екрану.
3. Жуленко В.Н. Аверментины и иверментины / В.Н. Жуленко, М.И. Рабинович, Г.А. Таланов // Ветеринарная токсикология. – 2011. – С. 50–92.
4. Капранов С.В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм чело-

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності абаментин за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності відноситься до 1 класу (надзвичайно небезпечні), за гострою перкутанною токсичністю – до 3 класу (помірно небезпечні), за подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки та алергенністю – до 4 класу (мало небезпечні). Емаментин за середньою смертельною дозою при одноразовому введенні у шлунок та нанесенні на шкіру відноситься до 3 класу, за гострою інгаляційною токсичністю та подразненням слизових оболонок – до 2 класу (небезпечні), шкіру за даними різних джерел або не подразнює, або подразнює слабо (3–4 клас) та не має алергенного потенціалу – 4 клас небезпечності.

2. Показано, що миші CF-1 дещо більш чутливі до впливу емаментину та абаментину, ніж миші CD-1, що пов'язано з неоднорідністю їх популяції та наявністю субпопуляції з неповноцінною експресією гена *mdr 1a* р-глікопротеїну, який виконує «бар'єрні» функції (зокрема є важливим компонентом кишкового, плацентарного та гематоенцефалічного бар'єрів) та забезпечує захист від токсикантів.

3. Основним органом-мішенню впливу аверментинів визнано центральну нервову систему та віднесено їх до нейроактивних речовин.

4. Обґрунтовано ДДД для людини: абаментину на рівні 0,0002 мг/кг (найменший NOAEL встановлено за загальнотоксичною дією на батьківські покоління та нащадків у досліді з вивчення репродуктивної токсичності на щурах – 0,12 мг/кг, коефіцієнт запасу 600) та емаментину – на рівні 0,001 мг/кг (найменший NOEL встановлено в 16-денному експерименті на CF-1 мишах – 0,1 мг/кг, коефіцієнт запасу 100).

1. Капранов С.В. Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 2. – С. 23–26.

2. Мельник П.П. Інноваційна діяльність в сфері захисту рослин / П.П. Мельник // Агринком. – 2007. – № 9–10. – С. 63–65.

3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – [Утв. 13.03.87]. – К.: МЗ СССР, 1988. – 210с.

4. Торопова Е.Ю. Пестициды в интегральной защите растений / Е.Ю. Торопова, В.А. Чулкин, Г.Я. Слепов // Агротехника. – 2008. – № 11. – С. 29–33.

5. Эмаментин [Електронний ресурс]: Каталог пестицидов – PPDB. – Режим доступу:

<http://www.rupest.ru/ppdb/ememectin.html>. – Назва з екрану.

9. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin // EFSA J. – 2012. – N 10 (11). – P. 2955. – 2989 p. – Режим доступу: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2955.pdf>. – Назва з екрану.

10. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin // EFSA Scientific Report. – 2008. – Vol. 147. – 106 p. – Режим доступу: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf>. – Назва з екрану.

11. Ecological risk assessment for emamectin benzoate use as a tree injection insecticide to control arthropod pests / Memorandum; United States Environmental Protection Agency. – 2009. – 31 p. – Режим доступу:

[http://www.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-122806\\_13-Jan-09\\_a.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-122806_13-Jan-09_a.pdf). – Назва з екрану.

12. Emamectine benzoate // FAO Report. – 2011. – P. 85–112. – Режим доступу: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf). – Назва з екрану.

13. Fisher M.H. Recent advances in avermectin research / M.H. Fisher // Pure Appl. Chem.–1990.–Vol.62, N7.–P.1231–1240.

14. Jim Stevens. The avermectins: Insecticidal and antiparasitic agents / Jim Stevens, Charles B. Breckenridge // Handbook of pesticide toxicology. – Orlando, Florida: Academic Press, 2001. – Vol. 1. – P. 1157–1169.

15. The State of Food Insecurity in the World. Food and agriculture Organization of the United Nations Rome, 2013. – 52 p. – Режим доступу: <http://www.fao.org/3/a-i3434e.pdf>. – Назва з екрану.

## REFERENCES

1. [Abamectin] [Internet]: Katalog pestitsidov. PPDB. Available from: <http://www.rupest.ru/ppdb/abamectin.html>. Russian.

2. [Hygienic standards of pesticide content in the environment (a list): HS 1.2.3111-13]. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_154632/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154632/). Russian.

3. Zhulenko VN. [Avermectins and invermectins]. Veterinarnaya toksikologiya. 2011;50–92. Russian.

4. Kapranov SV. [Schematic diagram of the influence of environmental factors on the human vital activity]. Dovkillya ta zdorov'ya. 2011;2:23–26. Russian.

5. Mel'nik PP. [Innovation activities in the field of plant protection]. Agrinkom. 2007;9–10:63–65. Ukrainian.

6. [Methodological guidelines for the hygienic assessment of new pesticides: MG № 4263-87]. 13.03.87. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR. 1988;210. Russian.

7. Toropova EYu. [Pesticides in the integrated plant protection]. Agrokhimiya. 2008;11:29–33. Russian.

8. [Emamectin] [Internet]. Katalog pestitsidov. PPDB. Available from: <http://www.rupest.ru/ppdb/ememectin.html>. Russian.

9. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin. EFSA

Journal. 2012;10(11):2955. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2955.pdf>.

10. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin. EFSA Scientific Report, 2008;147:106. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/147r.pdf>.

11. Ecological risk assessment for emamectin benzoate use as a tree injection insecticide to control arthropod pests. Memorandum. United States Environmental Protection Agency, 2009;31. Available from: [http://www.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-122806\\_13-Jan-09\\_a.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-122806_13-Jan-09_a.pdf).

12. Emamectine benzoate. FAO Report. 2011;85–112. Available from: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation11/Emamectin.pdf).

13. Fisher MH. Recent advances in avermectin. Pure and Appl. Chem. 1990;62(7):1231–40.

14. Stevens J, Charles BB. The avermectins: Insecticidal and antiparasitic agents. Handbook of pesticide toxicology. 2001;1:1157–69.

15. The State of Food Insecurity in the World. Food and agriculture Organization of the United Nations Rome, 2013;52. Available from: <http://www.fao.org/3/a-i3434e.pdf>.





УДК 612.663-037(477)

**О.І. Тимченко**  
**Д.О. Микитенко\***,  
**О.П. Коба,**  
**О.В. Линчак**

## РІВЕНЬ БЕЗПЛІДНЯ В ОБЛАСТЯХ ЗА ДАНИМИ МОЗ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. ОМ. Марзеєва НАМНУ»  
Клініка репродуктивної медицини «Надія»  
вул. Попудренка, 50, Київ, 02660, Україна  
SI "O.M. Marzeiev Institute for Hygiene and Medical Ecology  
of the National Academy of Medical Sciences"  
Clinic of reproductive medicine «Nadiya»  
Popudrenko str., 50, Kyiv, 02660, Ukraine  
e-mail: lynchak@yandex.ru

**Ключові слова:** *безплідність, поширеність, захворюваність, ризик*  
**Key words:** *infertility, prevalence, morbidity, risk*

**Реферат.** Уровень бесплодия в областях по данным МЗ Украины. Тимченко О.И., Микитенко Д.А., Коба О.П., Линчак О.В. Цель – оценка частоты и риска распространенности (в т.ч. впервые выявленной) на бесплодие среди населения Украины, рисков возникновения бесплодия, в т.ч. женского и мужского. Материалы и методы. Частоту бесплодия рассчитывали по данным МЗ Украины за 2002-2012 гг. на 1000 соответствующего населения репродуктивного возраста (15-44 лет по данным ВОЗ), в т.ч. заболеваемость и распространенность, среди женщин и мужчин. Рассчитывали относительный риск при 95 % доверительном интервале в каждой области в сравнении с Украиной в целом. Результаты. Уровень бесплодия в Украине увеличивается. С годами соотношение распространенности женского бесплодия к мужскому уменьшается. Распространенность бесплодия в 2002-2012 гг. составила 400,1±0,59 на 100 тыс. женщин и 87,41±0,28 на 100 тыс. мужчин возрастом 15-44 года, в т.ч. заболеваемость бесплодием – 122,8±0,33 и 33,63±0,17 на 100 тыс. соответственно. Отмечено повышенный риск возникновения и женского, и мужского бесплодия на территории Одесской, Днепропетровской и Запорожской областей, тогда как сниженный – на территории Львовской, Ровненской, Киевской, Черкасской, Кировоградской, Николаевской, Сумской, Харьковской, Луганской и Донецкой областей.

**Abstract.** Level of infertility in regions according to Ministry of Public Health data. Tymchenko O.I., Mykytenko D.O., Koba O. P., Lynchak O.V. The aim of the research: estimation of morbidity and prevalence, risks of female and male infertility among the different regions of Ukraine. Materials and methods. The Morbidity and prevalence of female and male infertility were calculated according to Ministry of Public Health official statistics (2002-2012) per 1 000 of population of reproductive age (15-44). Relative risk including 95% confidence interval was calculated for each region in comparison with whole Ukraine. Results. In Ukraine infertility level grows. Over the years interrelation of female infertility prevalence to male decreases. In 2002-2012 prevalence of infertility was 400,1±0,59 per 100 000 of women and 87,41±0,28 per 100 000 of men aged 15-44 years, including infertility morbidity - 122,8±0,33 and 33,63±0,17 per 100 000 accordingly. It was detected the increased risk of female and male infertility development in Odessa, Dnipropetrovsk and Zaporozhzhye regions, and decreased risk in Lviv, Rivne, Kyiv, Cherkassy, Kirovograd, Mykolaiv, Sumy, Kharkiv, Lugansk and Donetsk regions.

Як відомо, безплідність належить до хронічних захворювань, але фіксується вона за зверненнями, що не відображає її істинний рівень і структуру та примушує практичну медицину мати справу із хронічними випадками захворювання [9]. Відомо, що при частці 15% і більше в структурі шлюбів проблема безплідності набуває державного значення. При частоті від 10-15 до 18-20% можна говорити про прямі репродуктивні втрати [12]. Також показана доцільність зміщення акцентів демографічної політики від державної підтримки сімей, які мають дітей, у бік прямих інвестицій у реалізацію

дітородної функції пар репродуктивного віку незалежно від їх формального шлюбно-сімейного статусу [1].

Хоча причина безплідності спостерігається з боку жінки тільки у 55% випадків [10], вказують, що 93% жінок з безплідністю згодом відчують психічний, соціальний дискомфорт, знижується їх соціальна адаптація, професійна активність, збільшується кількість розлучень [4, 6, 9].

Частота застосування в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безплідності продовжує залишатись низькою [11]. Слід також вказати на фінансову неспроможність

більшості населення і недоступність до репродуктивних технологій саме з цієї причини (в т.ч. і відносно невеликої кількості спроб запліднення) [5, 8].

Ще одним моментом, який зможе позитивно відбитися на лікуванні безплідності, є збільшення зацікавленості чоловіків і їхня причетність до лікування безплідності, що в свою чергу повинно покращити комунікацію між членами подружжя [14].

В Україні набула розвитку служба планування сім'ї, але на сьогодні її робота часто зводиться до запобігання вагітності, в т.ч. за допомогою гормональної контрацепції [7]. Між тим, слід підкреслити, що при всіх успіхах в області лікування безплідності та відновлення репродуктивної функції, розвитку технологій штучного запліднення [6], профілактичні заходи, направлені на збереження репродуктивного здоров'я (медико-генетичне консультування подружжя; регуляція репродуктивної поведінки та попередження небажаної вагітності, що зменшує кількість абортів; профілактика захворювань, які передаються статевим шляхом), залишаються пріоритетними [2, 3].

Феномен зниження фертильності, окрім медико-соціального аспекту, має також глибокий біологічний сенс, що примушує звертати увагу на особливості відтворення того чи іншого угруповання населення та прив'язує вивчення питання до певної території.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, завдання представленої дослідження полягали у розрахунку частоти та ризику захворюваності на безплідність та її поширеності серед населення України.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Частоту безплідності розраховували за даними МОЗ України за 2002-2012 рр. на 1000 відповідного населення репродуктивного віку (15-44 роки за даними ВООЗ), в т.ч. захворюваність та поширеність, серед чоловіків і жінок. Загалом розглянуто 451565 випадків безплідності серед жінок та 98172 – серед чоловіків.

Оскільки дані МОЗ України характеризують когорти, то при розрахунку ризику використовували кореляційний аналіз за допомогою таблиць сполучених ознак. Результати аналізу наводили у вигляді відносних ризиків (relative risk, RR). Для перевірки статистичних гіпотез щодо вірогідності значення останніх проводили розрахунки 95% ДІ [13]. Ризик розраховували в кожній області порівняно з Україною загалом за мінусом числа випадків у досліджуваній області.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність жіночої безплідності в Україні за останні 11 років зростає. За 2002-2012 рр. вона становила  $400,1 \pm 0,59$  на 100 тис. жінок 15-44 років – тобто це майже кожна 250 жінка у віці 15-44 роки. У цілому по країні на 2012 р. майже 45 тис. (44707) жінок мали безплідність. За періодами спостереження відбулося зростання показника на 17% (з  $371,7 \pm 0,77$  до  $436,2 \pm 0,93$  на 100 тис. жінок). Зростання показника відбулося на більшості території країни, за винятком лише групи областей – Закарпатська, Івано-Франківська, Тернопільська, Чернівецька, Житомирська та Чернігівська, де відзначалось зниження, та Рівненської і Вінницької області, де частота не змінилася.

За всі 11 років спостереження з урахуванням 95% ДІ за значеннями підвищеного ризику виникнення безплідності у жінок 15-44 років (рис. 1) окремо виділяється Запорізька область з майже трикратним підвищенням ризику. Окрему групу становлять також: Житомирська, Чернігівська, Вінницька та Івано-Франківська області зі значенням ризику у межах 1,24-1,34; Волинська, Закарпатська, Дніпропетровська, Полтавська, Тернопільська, Херсонська області зі значенням ризику в межах 1,09-1,17; в Одеській області значення ризику відрізнялось від 1,00 найменшою мірою (1,02).

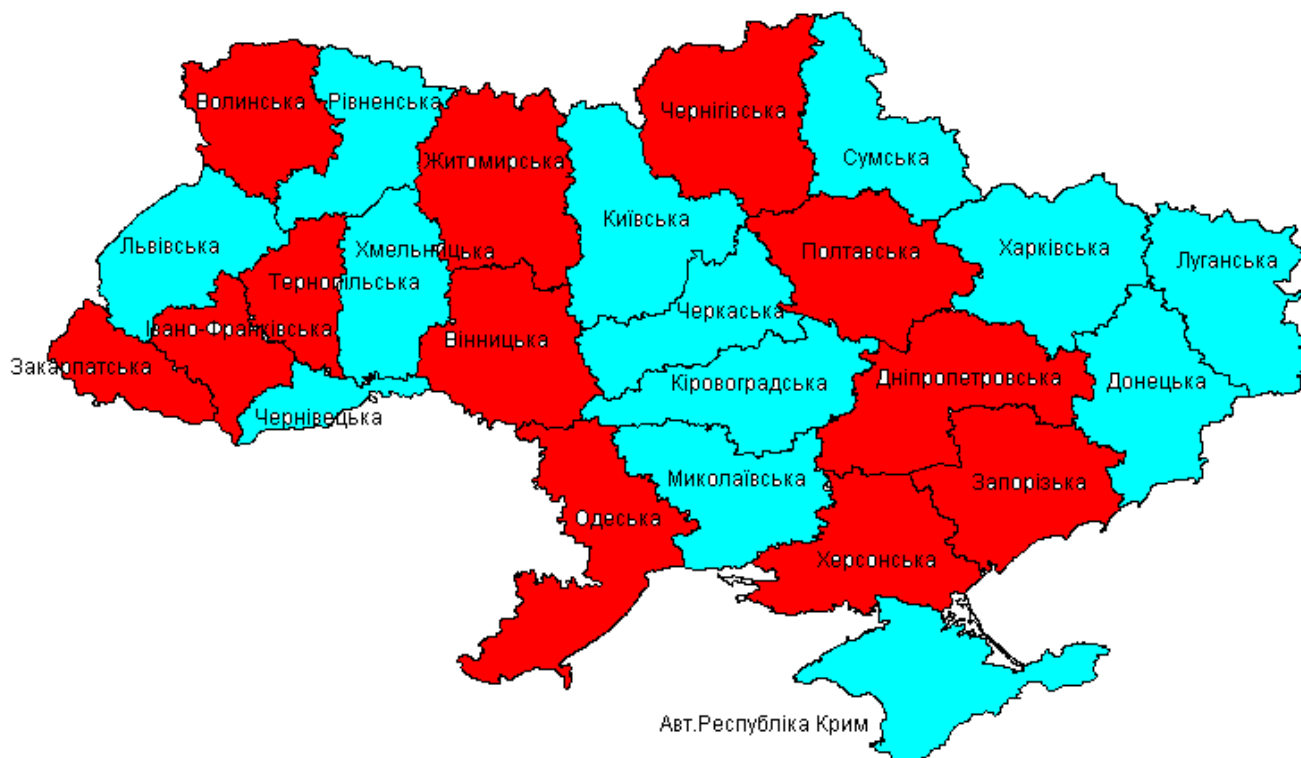
За значенням зниженого ризику виникнення безплідності у жінок 15-44 років області також можна поділити на декілька груп, які статистично різняться між собою: перша – Сумська, Черкаська, Чернівецька, Кіровоградська, Хмельницька області, АР Крим, м. Київ – значення зниженого ризику найменше відрізнялося від 1,00 і знаходилося в межах 0,88-0,95; друга – Миколаївська, Київська області – значення ризику спостерігалось в межах 0,78-0,83; третя – Львівська, Рівненська, Харківська, Донецька області – значення зниженого ризику перебувало в межах 0,71-0,73; четверта – м. Севастополь – зі значенням ризику 0,66; п'ята – Луганська область – з найменшим значенням ризику 0,58.

У країні щорічно реєструвалося близько 12,5 тис. жінок з діагнозом «безплідність», що дорівнює  $122,8 \pm 0,33$  на 100 тис. жінок за 2002-2012 рр. Захворюваність на безплідність серед жінок, як і у випадку з поширеністю, за останні 11 років зростала, але зростання спостерігалось лише на 7% (з  $118,9 \pm 0,43$  у 2002-2007 рр. до  $127,7 \pm 0,51$  на 100 тис. жінок у 2008-2012 рр.).

Захворюваність жінок на безплідність у 2008-2012 рр. порівняно з 2002-2007 рр. зросла на території південного сходу країни (Запорізька,

АР Крим та м. Севастополь, Одеська, Миколаївська, Херсонська, Запорізька, Дніпропетровська, Донецька, Луганська, Харківська і Сумська області), а також у Чернівецькій та Хмельницькій областях, м. Києві. Але були території, де захворюваність знизилась (Івано-Фран-

ківська, Закарпатська, Тернопільська, Рівненська, Житомирська, Вінницька, Кіровоградська і Чернігівська області), тоді як на інших територіях величина показника у періоди порівняння не відрізнялася.

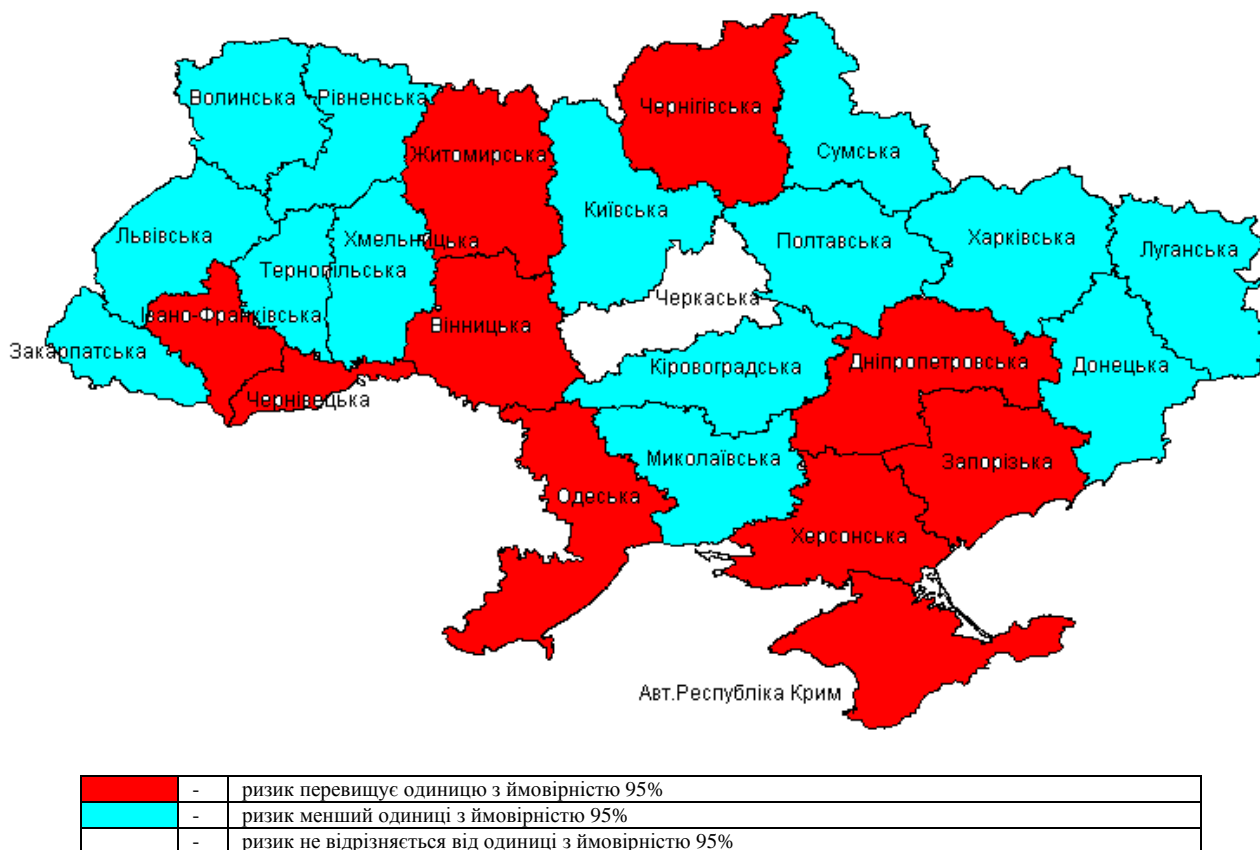


	-	ризик перевищує одиницю з ймовірністю 95%
	-	ризик менший одиниці з ймовірністю 95%
	-	ризик не відрізняється від одиниці з ймовірністю 95%

Рис. 1. Відносний ризик виникнення безплідності у жінок 15-44 років в областях порівняно з Україною, 2002-2012 рр. (м. Київ – 0,89; 0,88-0,90; м. Севастополь – 0,66; 0,63-0,68)

За значенням підвищеного ризику безплідності, яка виникло вперше у жінок 15-44 років, області також можна поділити на декілька груп (рис. 2): перша – Дніпропетровська, Запорізька області – значення підвищеного ризику було найбільшим і дорівнювало 1,73 та 1,66 відповідно; друга – Херсонська, Житомирська, Івано-Франківська, Чернігівська області – значення підвищеного ризику перебувало в межах 1,44-1,48; третя – м. Севастополь, Вінницька область – значення ризику дорівнювало 1,14-1,22; четверта – АР Крим, Одеська, Чернівецька області – значення підвищеного ризику незначно відрізнялося від 1,00 і становило 1,07.

За значенням зниженого ризику безплідності, яка виникло вперше у жінок 15-44 років, області також можна поділити на декілька груп: перша – Тернопільська, Кіровоградська, Полтавська, Волинська, Хмельницька області – значення зниженого ризику найменше відрізнялося від 1,00 і знаходилося в межах 0,92-0,96; друга – Сумська, Рівненська області – значення зниженого ризику дорівнювало 0,82; третя – Львівська, Миколаївська, Закарпатська, Харківська області – значення зниженого ризику перебувало в межах 0,71-0,75; четверта – Київська, Луганська, Донецька області – зі значенням ризику 0,59-0,65.



**Рис. 2.** Відносний ризик безплідності, яка виникла вперше, жінки 15-44 років в областях порівняно з Україною загалом, 2002-2012 рр. (м. Київ – 0,98; 0,96-1,01; м. Севастополь –1,22; 1,16-1,29)

Поширеність чоловічого непліддя в Україні з 2002 р. по 2010 р. зросла більше ніж втричі (з  $41,35 \pm 0,63$  до  $131,19 \pm 1,15$  на 100 тис. чоловіків) з подальшим деяким зниженням показника у 2011-2012 рр. (різниця показників у 2010-2011 рр. при  $p=0,002$ , а в 2011-2012 рр. при  $p=0,01$ ). Майже вдвічі відбулося зростання показника за періодами спостереження (з  $62,27 \pm 0,32$  до  $118,98 \pm 0,49$  на 100 тис. чоловіків 15-44 років) зі значенням частоти  $87,41 \pm 0,28$  на 100 тис. за всі 11 років дослідження (тобто кожен 1144 чоловік репродуктивного віку в країні був офіційно зареєстрований з діагнозом «непліддя»). Зростання поширеності чоловічого непліддя було також відзначено у м. Севастополь, Запорізькій, Херсонській, Кіровоградській, АР Крим, Житомирській, Сумській, Луганській, Вінницькій, Волинській областях, тоді як зниження – у Тернопільській, Львівській, Закарпатській, Київській, Івано-Франківській областях та м. Києві.

За даними клініко-статистичного аналізу використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безплідності, частина чоловічої, жіночої та поєднаної безплідності становить по 30%, неясного походження – 10%. Тому лише невеликими діагностики та реєстрації чо-

ловічої безплідності можна пояснити таку низьку його поширеність у країні. Але з роками ситуація покращується, що можна відзначити за співвідношенням поширеності жіночої безплідності до поширеності чоловічої, яке з восьмикратного зменшилося майже до трикратного (рис. 3).

За значеннями підвищеного ризику з урахуванням 95% ДІ слід окремо виділити Запорізьку область з тринадцятикратним підвищенням ризику (рис. 4). Майже двократне підвищення ризику відзначено в Одеській (1,92), Хмельницькій (2,12) та Дніпропетровській (2,37) областях, тоді як у Тернопільській області підвищення ризику відзначалося у 1,69 разу.

За значеннями зниженого ризику з урахуванням 95% ДІ виділяються Чернівецька та Миколаївська області, в яких відзначалось найменше значення зниженого ризику (0,06 та 0,05), та Харківська область зі значенням зниженого ризику 0,10. Ризики в інших областях плавно поступово перекриваються своїми ДІ і на окрему увагу заслуговують лише Сумська та Івано-Франківська області як такі, що найменшою мірою порівняно з іншими відрізняються від 1,00 (0,92 та 0,88 відповідно).



Рис. 3. Співвідношення поширеності жіночої та чоловічої безплідності, Україна, рази, 2002-2012 рр.

По всій країні щорічно реєструвалося близько 3,4 тис. чоловіків з діагнозом «безплідність» (3433), що майже вчетверо менше, ніж жінок. Величина показника становила  $(33,63 \pm 0,17)$  на 100 тис. чоловіків. За часовими проміжками зростання захворюваності відзначалося лише в 1,7 разу – з  $(25,50 \pm 0,20)$  у 2002-2007 рр. до  $(43,82 \pm 0,30)$  на 100 тис. у 2008-2012 рр. Але зростання показника в розрізі областей відзначалось лише на

території десяти адміністративних одиниць країни – Хмельницька, Вінницька, Сумська, Луганська, Миколаївська, Херсонська, м. Севастополь, Кіровоградська, Запорізька, Одеська області, на протипагу зниженню показника в Рівненській, Житомирській, Івано-Франківській, Донецькій, Полтавській областях та м. Києві. На іншій території статистично достовірні зміни не були відзначені.

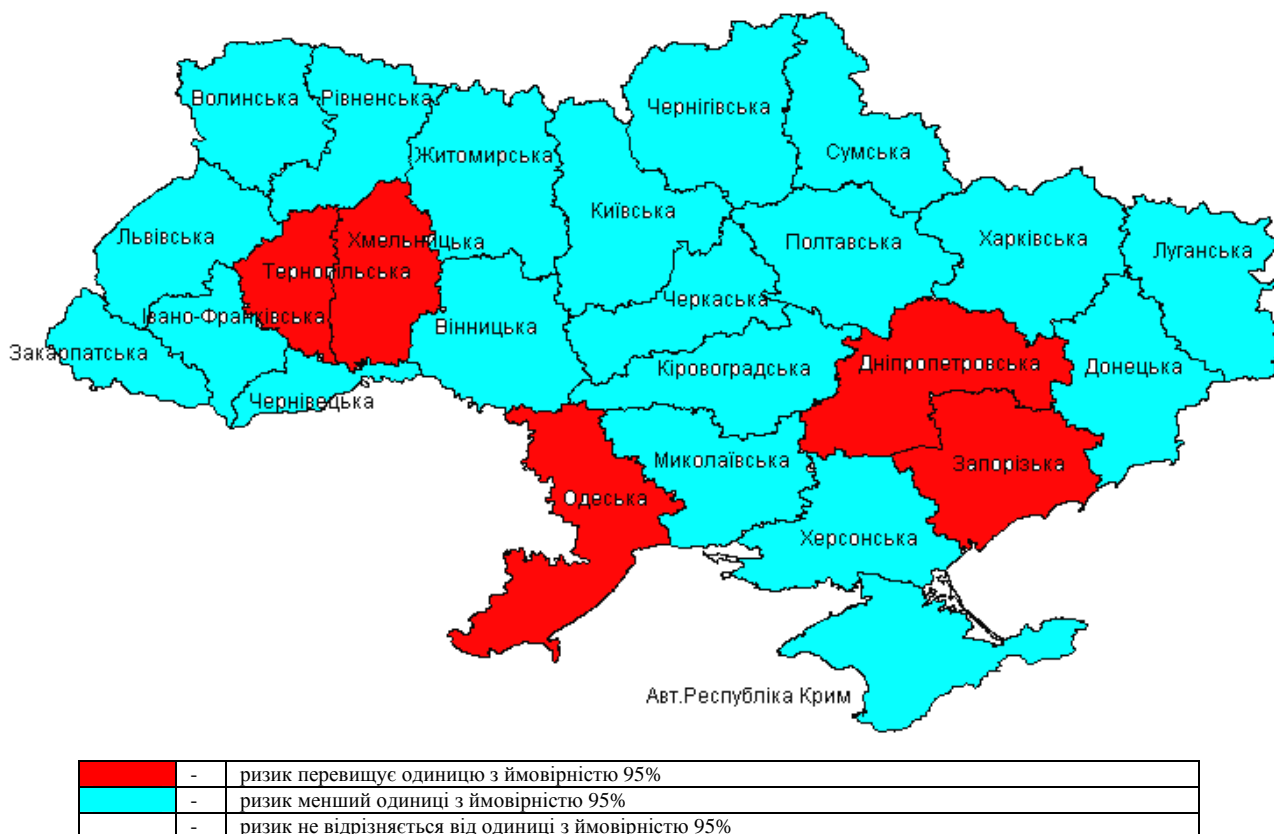


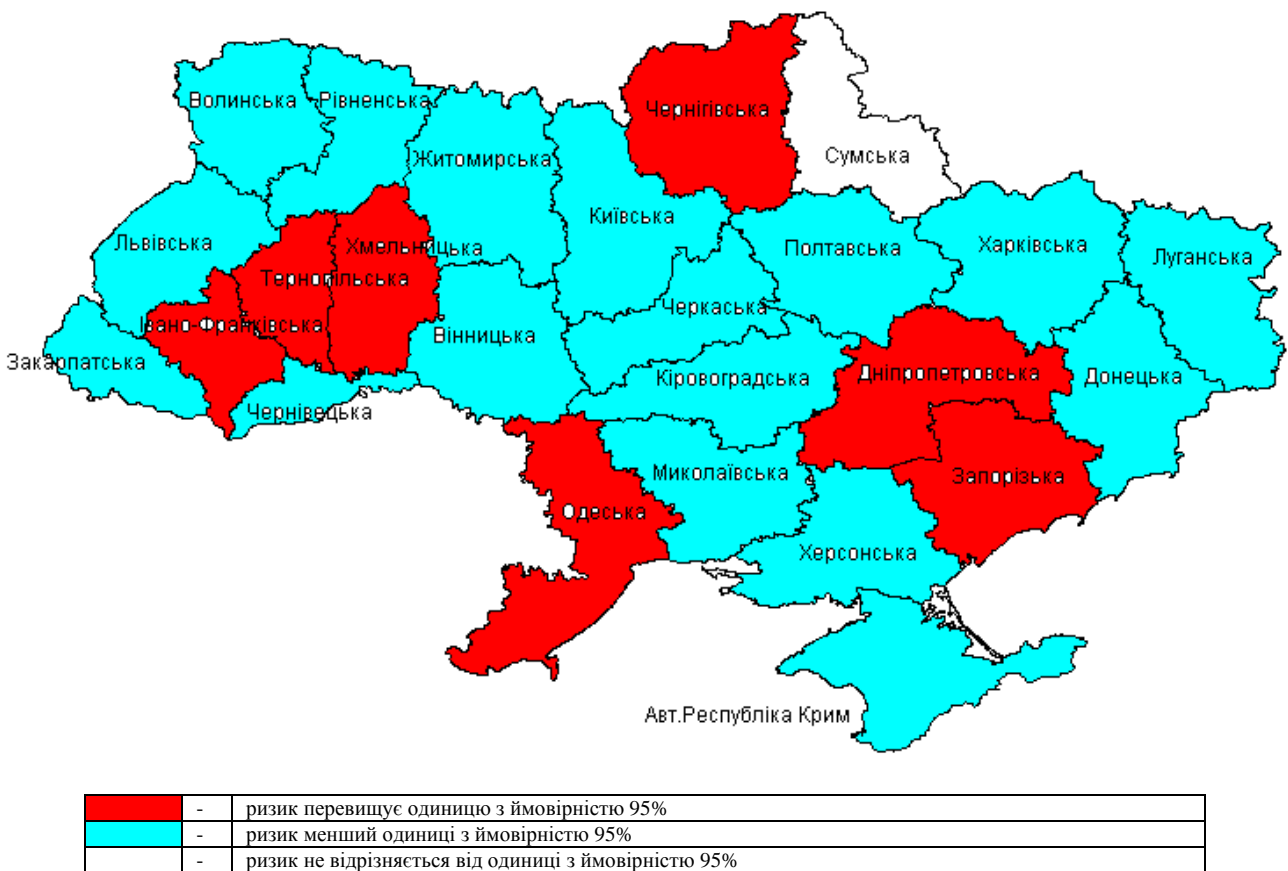
Рис. 4. Відносний ризик виникнення безплідності у чоловіків 15-44 років в областях порівняно з Україною, 2002-2012 рр. (м. Київ – 0,29; 0,28-0,30; м. Севастополь – 1,04; 0,97-1,11)

Щодо співвідношення захворюваності на жіночу та чоловічу безплідність, то величини показників, порівняно з аналогічним співвідношенням поширеності у жінок, хоча і в 1,2 разу менші, але за всі 11 років відрізнялись учетверо.

За значенням підвищеного ризику безплідності, зареєстрованої вперше у чоловіків 15-44 років, з урахуванням 95% ДІ області можна розділити на декілька груп (рис. 5): перша – Запорізька область – з найбільшим значенням ВР – 5,76; друга – Дніпропетровська область – з чотирикратним підвищенням ризику – 3,98; третя – Одеська і Хмельницька області – значення ризику знаходилися в межах 2,96-3,04; четверта –

Тернопільська область – підвищення ВР майже вдвічі – 1,82; п’ята – Івано-Франківська, Чернігівська області та м. Севастополь – ВР знаходився в межах 1,23-1,40.

За значенням зниженого ризику безплідності, зареєстрованого вперше у чоловіків 15-44 років, з урахуванням 95% ДІ окремо виділяються Кіровоградська і Херсонська області, в яких знижений ризик найближче знаходиться до 1,00, тоді як різниця в інших областях між найменшим і найбільшим значеннями ВР хоча й існує, але значення ВР плавно перекриваються 95% ДІ за рахунок проміжних областей.



**Рис. 5. Відносний ризик безплідності, зареєстрованої вперше, у чоловіків 15-44 років в областях порівняно з Україною, 2002-2012 рр. (м. Київ – 0,29; 0,27-0,31; м. Севастополь – 1,32; 1,20-1,45)**

**ВИСНОВКИ**

1. Рівень безплідності в Україні зростає. З роками співвідношення поширеності жіночого непліддя до чоловічого зменшується. Поширеність безплідності у 2002-2012 рр. становила  $400,1 \pm 0,59$  на 100 тис. жінок та  $87,41 \pm 0,28$  на 100 тис. чоловіків у віці 15-44 років, в т.ч. захворюваність на безплідність –  $122,8 \pm 0,33$  та  $33,63 \pm 0,17$  на 100 тис. відповідно.

2. Узагальнюючи результати, можна відзначити, що підвищений ризик виникнення і жіночої, і чоловічої безплідності відмічався на території Одеської, Дніпропетровської та Запорізької областей, тоді як знижений – у Львівській, Рівненській, Київській, Черкаській, Кіровоградській, Миколаївській, Сумській, Харківській, Луганській і Донецькій областях.

3. Не претендуючи на остаточність висновків, слід зазначити, що причини розбіжностей у рівнях безплідності можуть лежати в різних площинах. Зокрема в соціально-економічному розвитку населення областей, що може впливати на частоту звернень за медичною допомогою з причини безплідності. Однією з причин також

може слугувати різниця в генетико-демографічних особливостях населення різних регіонів, що впливає на процес відтворення на рівні популяції. Не слід забувати і про різну екологічну ситуацію. Виявлення істинних причин можливе лише при детальному тривалому епідеміологічному спостереженні.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акопян А.С. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики / А.С. Акопян // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 6-17.
2. Гнатейко О.З. Стан та перспективи розвитку медичної генетики в Україні / О.З. Гнатейко // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, №4. – С. 649-655.
3. Гузев Г.Г. Эффективность генетического консультирования / Г.Г. Гузев – М., 2005. – 240 с.
4. Диагностика причин та оцінка адаптаційних можливостей у жінок з неплідністю / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта, В.К. Кондратюк, О.Г. Даниленко // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 4, VII/VIII. – С. 38-41.
5. Исупова О.Г. ВРТ как рынок: социально-психологические потребности пациентов ЭКО и критерии выбора клиники / О.Г. Исупова, Н.Е. Русанова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 75-85.
6. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичев. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 229 с.
7. Могілевкіна І.О. Непланована вагітність в Україні: епідеміологія / І.О. Могілевкіна // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 4, VII/VIII. – С. 28-30.
8. Тамазян Г. В. Медико-организационные подходы к решению проблемы бесплодия с применением

- вспомогательных репродуктивных технологий / Г. В. Тамазян // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 10-12.
9. Тапильская Н.И. Бесплодие / Н. И. Тапильская – СПб. : Диля, 2004. — 160 с.
10. Чоловічі статеві розлади / І.І. Горпиненко, Ю.М. Гурженко, С.В. Возіанова [та ін.]. – Львів : Кварт, 2011. – 221 с.
11. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 201-204.
12. Юзько О.М. Клініко-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування непліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковин. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 135-137.
13. Jedrychowski W. Epidemiologic methods in studying chronic diseases / W. Jedrychowski, U. Maugeri. – Poland, 2000. – 402 p.
14. Pasch L.A. Differences between husbands' and wives' approach to infertility affect marital communication and adjustment / L.A. Pasch, C. Dunkel-Schetter, A. Christensen // Fertility and Sterility. – 2002. – Vol. 77, N 6. – P. 1241-1247.

## REFERENCES

1. Akopyan AS. [Biosocial aspects of reproduction of a person and priorities of demographic policy]. Problemy reproduktsii. 2008;3:6-17. Russian.
2. Gnateyko OZ. [Consisting and prospects of development of medical genetics in Ukraine]. Zhurnal AMN Ukraini. 2003;9(4):649-55. Ukrainian.
3. Guzeev GG. [Efficiency of genetic consultation]. 2005;240. Russian.
4. Ivanyuta LI, Ivanyuta SO, Kondratyuk VK, Danilenko OG. [Diagnostics of causes and estimation of adaptation possibilities in women with infertility]. Ukrain'skiy medichniy chasopis. 2001;4(VII/VIII):38-41. Ukrainian.
5. Isupova OG, Rusanova NE. [VRT as market: social and psychological needs of patients of ECF and criteria of a choice of clinic]. Problemy reproduktsii. 2010;1:75-85. Russian.
6. Kulakov VI, Leonov BV, Kuz'michev LN. [Treatment of female and male infertility. Auxiliary reproductive technologies]. 2005;229. Russian.
7. Mogilevkina IO. [Unscheduled pregnancy in Ukraine: epidemiology]. Ukrain'skiy medichniy chasopis. 2001;4(VII/VIII):28-30. Ukrainian.

8. Tamazyan GV. [Medico-organizational approaches to the solution of infertility problem with application of auxiliary reproductive technologies]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2010;2:10-12. Russian.
9. Tapil'skaya NI. [Infertility]. SPb, 2004;160. Russian.
10. Gorpinenko II, Gurzhenko YuM, Vozianova SV. [Male sexual disorders]. Lviv, 2011;221. Ukrainian.
11. Yuz'ko OM, Yuz'ko TA. [Auxiliary genetic technologies in treatment of infertility in Ukraine]. Zdorov'e zhenshchiny. 2009;3:201-4. Ukrainian.
12. Yuz'ko OM, Yuz'ko TA. [Clinical-statistical analysis of auxiliary genetic technologies usage in treatment of infertility in Ukraine]. Bukovins'kiy medichniy visnik. 2011;15(3):135-7. Ukrainian.
13. Jedrychowski W, Maugeri U. Epidemiologic methods in studying chronic diseases. Poland, 2000;402.
14. Pasch LA, Dunkel-Schetter C, Christensen A. Differences between husbands' and wives' approach to infertility affect marital communication and adjustment. Fertility and Sterility. 2002;77(6):1241-47.



УДК 615.382:658.155

**В.В. Любчак,**  
**А.С. Тимченко \***  
**В.А. Любчак**

### **ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ КОМПОНЕНТІВ ТА БІЛКОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ШЛЯХОМ ВВЕДЕННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ ЗА ПРИНЦИПАМИ GMP ТА ISO 9001 В ЗАКЛАДАХ СЛУЖБИ КРОВІ З БЕНЧМАРКІНГОМ ЕФЕКТИВНОСТІ**

*Сумський обласний центр служби крові  
Суми, 40000, Україна  
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»  
вул. М. Берлінського, 12, Київ, 04060, Україна  
Suty Regional Center of blood  
Sumy, 40000, Ukraine  
SI "Institute of Hematology and Transfusion of NAMS of Ukraine"  
M. Berlynskooho str., 12, Kyiv, 04060, Ukraine  
e-mail: igt2@ukr.net*

**Ключові слова:** *служба крові, плазма, інактивація вірусів, менеджмент якості, собівартість*  
**Key words:** *blood service, plasma, inactivation of viruses, quality management, cost*

**Резюме.** *Повышение качества компонентов и белковых препаратов плазмы крови путем введения менеджмента качества по принципам GMP и ISO 9001 в учреждениях службы крови с бенчмаркингом эффективности. Любчак В.В., Тимченко А.С., Любчак В.А. Рассмотрены аспекты гармоничного введения новых стандартов менеджмента качества в учреждения Службы крови. Доказано, что это не противоречит действующему законодательству и значительно повышает патогенную безопасность компонентов и препаратов крови.*

**Abstract.** *Improving quality of components and protein preparations of blood plasma by introduction of quality management according to the principles of GMP and ISO 9001 in the blood service institutions with benchmarking effectiveness. Liubchack V.V., Timchenko A.S., Liubchack V.A. Aspects of harmonious introduction of the new standards of quality management in the institutions of blood service were considered. It was proved that it does not contradict to current legislation and significantly increases pathogenic security of blood components and blood products.*

Якість компонентів та препаратів крові є одним з найбільш важливих завдань клінічної гемотрансфузіології. Насамперед потрібно враховувати пріонну, вірусну, бактеріологічну, грибову, паразитарну, імунологічну та пірогенні небезпеки. Не слід недооцінювати вплив складу компонентів крові на ефективність терапії.

При зміні умов і термінів зберігання молекулярний склад цих компонентів може значно змінюватися. Так, за умови зберігання при підвищеній температурі (+20, +30°C) та несвоєчасному заморожуванні з 6-ї по 10-у години після донації кількість фактора VIII у плазмі може знизитися на 50% [1, 6].

Не менш важливі умови і коливання температурних режимів при зберіганні крові під час 6-місячного карантину. Іноді достатньо підняття температури на одиниці градусів на декілька годин для критичного зниження кількості й активності VIII-го фактору [3, 4, 5].

Слід звернути увагу на те, що в сучасній гемотрансфузіології не звертають увагу на транспортування та дистрибуцію препаратів і компонентів крові. Тому навіть ідеально заготовлений та підготовлений до інфузії компонент часто виявляється неефективним чи небезпечним.

Мета роботи – розробити заходи з контролю якості біопродукту протягом усього циклу його виготовлення, зберігання, реалізації та використання, що відповідає чинному законодавству та гармонійно його доповнює згідно з міжнародними стандартами.

На сьогодні компоненти крові контролюються тільки під час заготівлі, але це не гарантує безпеку та ефективність у клініці. Щоб контролювати не тільки продукт, але й процес його виробництва, зберігання та реалізації потрібен додатковий підхід, який називається менеджментом якості. Найбільш поширеним є стандарт ISO9001. У цьому стандарті описується



процесний підхід отримання якісного продукту. Принцип стандарту полягає в тому, що при доведенні того, що за такою методикою отримується якісний продукт незалежно від факторів впливу, в подальшому необхідно контролювати методику і процес, а контроль якості продукту слід робити лише для доказу функціонування системи.

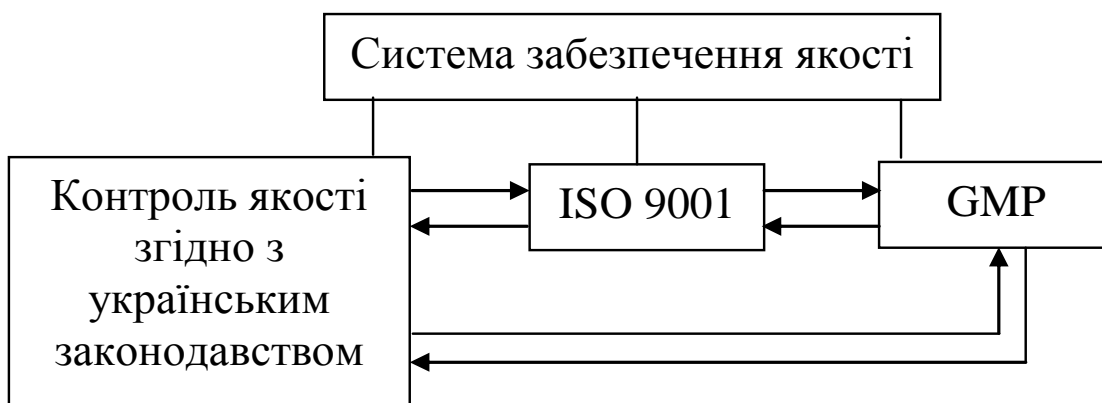
Всі терміни та позначення, що використовуються в ISO9001, можна знайти у стандарті ISO9000.

Інший стандарт, що використовується в медицині, призначений для виробництва лікарських засобів у належних умовах – GMP (належна виробнича практика). На основі цього стандарту розроблено цілий ряд рекомендацій для різних

ділянок системи менеджменту якості, серед яких: виробництво (GMP), персонал, дистрибуція (GDP – належна політика збуту), лабораторія (GLP – належна лабораторна політика), клінічне застосування (GCP – належна клінічна політика), роздрібна торгівля (GDP – належна роздрібна політика) та робота складу (GSP – належна складська політика).

Невід’ємність цих компонентів один від одного і забезпечують якість біопродуктів та задовольняють вимоги споживачів.

Якщо поєднати діюче українське законодавство та системи ISO 9001 і GMP, то система забезпечення якості на підприємстві служби крові може бути представлена таким чином, як наведено на рисунку.



#### Система забезпечення якості на підприємствах Служби крові

Введені системи повинні гармонійно поєднуватися та взаємодіяти. Тому для їхнього введення разом із діючою системою контролю якості слід врахувати як вимоги ISO 9001, так і GMP.

*Основні вимоги для введення системи ISO9001.*

1. Ця система ніяк не заперечує або не заважає прийнятій в Україні системі контролю якості в Службі крові.

2. ISO 9001 не потребує введення будь-яких додаткових технологічних процедур. Стандартні операційні процедури та інша документація розробляються для існуючих технологічних процесів.

3. При введенні системи найімовірніше будуть потрібні деякі зміни в організації діяльності закладу Служби крові за результатами підготовки до введення системи. Це насамперед стосується критичних ланок, котрі не нормуються

українським законодавством, але можуть впливати на якість продукту.

4. Сертифікація за ISO 9001 не вимагається Українським законодавством і є виключно добровільною.

*Основні вимоги для введення системи GMP.*

1. Введення GMP буде вимагати деяких змін у технологічному процесі. Це зумовлено принципом системи. Ті ланки виробництва, де хоча б теоретично можливий негативний вплив на кінцевий продукт, повинні бути реорганізовані.

2. Введена система GMP на підприємстві не тільки не суперечить принципам контролю якості в службі крові згідно з вимогами діючого законодавства, але й частково вимагається ним згідно з наказами МОЗ України, введеними після 2009 р.

3. GMP має особливі розділи стосовно виробництва компонентів та препаратів крові. Тому

введення цієї системи повинно відповідати насамперед саме цим розділам, а не основному змісту.

4. Стандарти GMP відрізняються для кожної з таких ланок виробництва:

а) заготівлі компонентів крові для переливання;

б) заготівлі компонентів крові для переробки;

в) виробництва препаратів крові.

5. Все обладнання, що використовується у виробничому процесі, повинно бути сумісним з системою GMP (постійна, незалежна фіксація показників та ін.)

6. Найбільш затратною ланкою при введенні GMP може стати будівництво необхідних чистих приміщень. Тому, якщо це можливо, треба максимально задіяти закриті витратні системи, що надає можливість не використовувати чисте приміщення.

7. Як правило, введення GMP можливе тільки після введення GLP. Це зумовлено тим, що якщо лабораторія не сертифікована, то довіряти її результатам не можна. Для введення GMP можливо користуватись послугами сторонньої сертифікованої лабораторії.

8. Введення GMP на підприємствах, що виробляють лікарські засоби, законодавчо вимагається в Україні з 2009 р.

Найбільш складною ланкою переходу на нові стандарти в системі якості є психологія персоналу. Перехід на процесний підхід потребує значних зусиль для зміни застарілих поглядів. Цього можна досягти регулярним навчанням персоналу, яке потрібно розпочати дещо раніше, ніж сам перехід.

Увесь персонал повинен розуміти принципи нової системи контролю якості та її суті, яку можна звести до таких пунктів:

1. Слід визначити всі чинники, що можуть вплинути на кінцевий результат (ефект від переливання компонентів і препаратів крові).

2. Повинні бути розроблені та затверджені робочі процедури, які виключають будь-який несанкціонований вплив на кінцевий результат та продукт.

3. Всі етапи робочого процесу повинні виконуватися згідно з затвердженими процедурами.

4. Все, що зроблено, повинно бути задокументовано.

Сама система повинна самоконтролюватися та покращуватися. Для цього необхідно мати план, що виконується компетентним персоналом, та проводити регулярне навчання всього персоналу. Будь-які зміни в документації повинні бути затверджені та доведені до всього персоналу,

кого це стосується. При цьому застарілі документи повинні бути вилучені з документообігу.

Введення нової комплексної системи якості потрібно починати з таких кроків:

- створення керівництвом закладу служби крові документів щодо намірів до введення системи якості;

- навчання персоналу;

- написання стандартних операційних процедур (СОП);

- валідація ланок;

- кінцева підготовка СОП та інших документів згідно з результатами валідації;

- аудит для впевненості у правильності системи;

- сертифікація.

Після сертифікації функціонуюча система повинна постійно аналізуватися та удосконалюватися. Періодично необхідно проводити самоаудити та зовнішні аудити в системі.

Постійне навчання персоналу гарантує існування системи згідно з діючим законодавством та новими рекомендаціями систем менеджменту якості.

Аналізуючи потенційні можливості після введення комплексної системи контролю якості та враховуючи закордонний досвід, можна очікувати такі результати:

- відповідність компонентів та препаратів крові вимогам українського законодавства до Служби крові;

- відповідність компонентів та препаратів крові вимогам українського законодавства з обігу лікарських засобів, згідно з вимогами GMP;

- необхідність переробки плазми крові за кордоном (більшість заводів-переробників переробляють тільки плазму, що отримана під контролем GMP або ISO9001);

- можливість експорту в більшість держав дозволяє імпорт плазми і компонентів крові, вироблених тільки при умовах GMP;

- можливість експорту в розвинені країни, де до державних закупівель дозволена тільки плазма, вироблена на підприємстві, що сертифіковане за стандартом ISO9001;

- наявність ISO 9001 та GMP в закладі Служби крові дає суттєву перевагу у боротьбі за споживача при здоровій конкуренції на ринку;

- всі заводи, що переробляють плазму, сертифіковані за GMP, тому мають право отримувати плазму тільки від сертифікованих постачальників; це буде стосуватися також заводів, що, можливо, будуть побудовані в Україні;

- введена система менеджменту якості з часом значно знижує собівартість продукції за рахунок

більш дієвого використання людських та матеріальних ресурсів, що доведено закордонним досвідом та досвідом фармацевтичної промисловості України.

Це науково пояснюється завдяки класичному циклу Демінга (планування, реалізація, контроль і оцінка, корегування, керуюча дія) [2].

Для оцінки ефективності введення системи тотального менеджменту якості використовується метод бенчмаркінгу, який полягає у порівнянні отриманих показників з еталоном. У цьому

випадку потрібно вважати за еталон показники до введення системи тотального менеджменту якості та середні показники по Україні. Відстеживши їх значення у динаміці, необхідно оцінити швидкість ефективності втілення системи тотального менеджменту якості та спрогнозувати подальші результати. Така система почала вводитися в Сумському обласному центрі Служби крові у 2000 р. Динаміка показників та бенчмаркінгу подана в таблицях 1-2.

Таблиця 1

**Первинне списання крові до загального об'єму заготівлі, %**

№ п/п	Показник	Роки							
		2000	2002	2004	2006	2008	2010	2011	2012
1	м. Суми	0,6	0,8	0,05	0,4	0	0	0	0
2	Україна	4,9	5,5	5,05	3,96	3,29	дані відсутні		

Проводячи порівняння показників Сумського обласного центру Служби крові (СОЦСК) з еталоном (метод бенчмаркінгу), можна помітити, що ефективність виробництва постійно збільшувалася, і це є прямим наслідком введення нових стандартів забезпечення якості. Цей досвід свідчить про можливість введення сучасних систем забезпечення якості компонентів та білкових препаратів плазми крові (у т.ч. і менеджменту

якості, процесного підходу, стандартів ISO 9001, GMP) у закладах Служби крові, незважаючи на пострадянську інфраструктуру, наявне застаріле оснащення, неідеальність законодавства та нелабільність психології персоналу. Але цей процес потребує новітніх методичних розробок для його втілення з професійних інновацій та наукових впроваджень.

Таблиця 2

**Списано компонентів донорської крові по закінченню термінів використання, %**

№ п/п	Показник	Роки							
		2000	2002	2004	2006	2008	2010	2011	2012
1	Еритроцити (м. Суми)	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Еритроцити (Україна)	15	14,5	16,2	21,2	24,1	24,1	24,1	—

**ПІДСУМОК**

Після введення системи контролю якості спостерігається зниження собівартості продукції завдяки зменшенню списання, підвищенню ефективності праці, введенню енергозберігаючих технологій, належному використанню ресурсів та більшій ефективності того ж самого компонента крові внаслідок кращого збереження

активних субстанцій, особливо при отриманні імуноглобулінів і факторів згортання крові. Наведені дані демонструють ефективність нових підходів до забезпечення населення компонентами та білковими препаратами плазми крові нового для України рівня безпеки, ефективності та якості.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Закон України «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу» №1629-IV від 18.03.2004 р. WHO. Global Consultation Universal Access to Safe Blood Transfusion / WHO.-Ottawa, Canada, 2007.-9-11 June.-45p.
2. Совет Европы. Руководство по производству, использованию и обеспечению качества компонентов крови / Совет Европы. – 2000 г. [Ел. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.transfusion.ru/tematic/transf/evrosovet.htm>
3. Council of Europe. Survey of blood transfusion services. – Strasbourg, 1993. – 68 p.
4. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – [Ел. ресурс]. – Режим доступу: [http://www.edqm.eu/en/Background\\_Mission-65.html](http://www.edqm.eu/en/Background_Mission-65.html)
5. Tadokoro K. Management of blood programme and quality: Asian approach / K. Tadokoro // ISBT Science series. – 2008. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 26-29.
6. WHO. Quality management programme [Ел. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/blood-safety/quality/en/>

**REFERENCES**

1. Law of Ukraine "On the State Program for Adaptation of Ukraine to the EU legislation» № 1629-IV of 18.03.2004p. WHO. Global Consultation Universal Access to Safe Blood Transfusion. WHO. Ottawa, Canada, 2007;45.
2. The Council of Europe. Guidelines for the production, use and quality assurance of blood components; 2000. Available from: <http://www.transfusion.ru/tematic/transf/evrosovet.htm>
3. Council of Europe. Survey of blood transfusion services. Council of Europe. Strasbourg, 1993;68.
4. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Available from: [http://www.edqm.eu/en/Background\\_Mission-65.html](http://www.edqm.eu/en/Background_Mission-65.html)
5. Tadokoro K. Management of blood programme and quality: Asian approach. ISBT Science series. 2008;3(1):26-29.
6. WHO. Quality management programme. Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/quality/en/>



УДК 616-089.5(092) УСЕНКО Л.В.

### ЧЛЕНУ-КОРЕСПОНДЕНТУ НАН ТА НАМН УКРАЇНИ Л.В. УСЕНКО - 80 РОКІВ

10 липня 2014 р. виповнилося 80 років від дня народження видатного вченого, одного із засновників анестезіології та реаніматології в Україні, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (ДЗ «ДМА МОЗ України»), заслуженого діяча науки України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреата Державної Премії Уряду Російської Федерації в галузі науки і техніки, члена-кореспондента НАН та НАМН України, професора, доктора медичних наук Людмили Василівни Усенко.

У 1958 р. після закінчення Дніпропетровського медичного інституту Л.В. Усенко стає першим і єдиним штатним лікарем-анестезіологом у Дніпропетровську. З 1961 р. вона стає першим позаштатним головним анестезіологом області. У 1962 р. Л.В. Усенко організувала й очолила перше в Дніпропетровській області відділення анестезіології на базі обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечнікова. У цьому ж році захистила кандидатську дисертацію «Сравнительная оценка состояния гемодинамики, функции внешнего дыхания и межлужечкового обмена при различных видах обезболивания». У подальшому на базі створеного в 1963 р. протиправцевого центру, який став праобразом реанімаційного відділення, Л.В. Усенко організувала перше в Дніпропетровській області відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) на 6 ліжок в обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечнікова. З 1966 по 2004 р. Л.В. Усенко була головою Товариства анестезіологів та реаніматологів, а в подальшому Асоціації анестезіологів Дніпропетровської області.

У 1967 р. Л.В. Усенко очолила доцентський курс з анестезіології при кафедрі загальної хірургії Дніпропетровського медичного інсти-



тута. У 1971 р. захистила докторську дисертацію «Гемодинамика и кислотно-щелочное равновесие у онкологических больных с премедикацией, обезболиванием и методом ведения послеоперационного периода» та в 1972 р. зайняла посаду професора кафедри загальної хірургії за спеціальністю «Анестезіологія». З моменту заснування кафедри анестезіології та реаніматології в 1973 р. Л.В. Усенко працювала завідуючою кафедрою, а з 2008 р. – працює професором.

У 1979 р. Л.В. Усенко була призначена проректором з наукової роботи, а з 1981 р. по 1996 рр. була ректором

Дніпропетровського медичного інституту. Протягом 15 років Л.В. Усенко працювала над створенням матеріально-технічної бази та зростанням наукового і педагогічного потенціалу одного з провідних медичних вузів України, яким є сьогодні ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Науковими інтересами Л.В. Усенко є фундаментальні проблеми анестезіології та реаніматології, в яких важливе місце займає розробка методів захисту головного мозку від ішемічно-реперфузійного пошкодження, інтенсивна терапія крововтрати, еферентні методи детоксикації. Особливе місце займає цикл клініко-експериментальних досліджень плазмозамінника з газотранспортною функцією на основі перфторвуглецевих сполук – перфторану, який був удостоєний Державної Премії Уряду Російської Федерації (1998 р.). Другими напрямками наукових досліджень є питання серцево-легеневої та церебральної реанімації, порушень гемостазу при критичних станах, вікові аспекти адаптації до операційної травми та анестезії, а в останній час вивчення розвитку когнітивних порушень при проведенні оперативних втручань та анестезіологічного забезпечення та методів їх фармакологічної корекції.

Л.В. Усенко є автором понад 500 друкованих праць, серед яких монографії, практичні керівництва, підручники та навчальні посібники, видані у тому числі й за кордоном. Серед них необхідно назвати монографію «Интенсивная терапия при кровопотере», що витримала 3 видання (1990, 1995, 2008 рр.), «Нейрореаниматология» у двох томах (2008 р.), «Сепсис» (1998 р.). Підручники для медичних вузів України: «Анестезиология и реаниматология» (1983 р.), «Посібник з анестезіології і реаніматології» у двох томах (1994, 1995 рр.). «Анестезіологія і інтенсивна терапія» (2003 р.) у співавторстві з Л.П. Чепким та Р.О. Ткаченко, який був удостоєний премії НАМН України, «Анестезіологія і інтенсивна терапія» під ред. Ф.С. Глумчера (2010 р.), виданий українською, російською та англійською мовами. А також підручник для лікарів-інтернів «Анестезіологія і інтенсивна терапія» під ред. І.П. Шлапака (2012 р.).

Під керівництвом Л.В. Усенко виконано 6 докторських та 50 кандидатських дисертацій. Во-

на очолює спеціалізовану вчену раду із захисту докторських і кандидатських дисертацій у ДЗ «ДМА МОЗ України» за спеціальностями «Анестезіологія і інтенсивна терапія», «Хірургія». Л.В. Усенко є членом проблемної комісії «Анестезіологія та інтенсивна терапія» МОЗ та НАМН України, членом правління Української та Дніпропетровської обласної Асоціації анестезіологів, почесним членом Федерації анестезіологів Грузії та Федерації анестезіологів і реаніматологів Росії, членом редколегії журналів «Анестезіологія и реаниматология», «Общая реаниматология» (Російська Федерація), «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія», «Український журнал екстремальної медицини», «Український медичний часопис», «Медичні перспективи» та ін.

Професор Л.В. Усенко – активний громадський діяч. Депутат міської ради (1982-1985 рр.), депутат Верховної Ради УРСР 11 скликання (1985-1990 рр.).

*Ректорат ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» щиро вітає шановну Людмилу Василівну з ювілеєм, бажає доброго здоров'я, невичерпної енергії та нових творчих успіхів.*

