

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ**MEDICAL PERSPECTIVES****2015 Том XX № 1****Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія****Міністерства охорони здоров'я України»****Виходить 4 рази на рік****Заснований у 1996 році****Адреса редакції**

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

Телефон/факс**(056) 370-96-38****Телефон****(0562) 31-22-78****E-mail****medpers@dma.dp.ua****www.medpers.dsma.dp.ua****Засновник**

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

Реєстраційне свідоцтво

серія КВ №1721 від 24.10.1995 р.

Періодичність – 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
(протокол № 7 від 26.02.2015 р.)

Наказом МОН України № 261 від 06.03.2015 р.
журнал "Медичні перспективи" включено до
переліку видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт

**Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних базах та каталогах:**

РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus,
Ulrich's Periodicals Directory, OAJ,
ResearchBib, InfoBase Index, EBSCO, DOAJ,
OCLC WorldCat, MJL, DRJI, OpenDOAR,
CiteFactor Academic Scientific Journals, EZB,
CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar

Підписано до друку 16.03.2015 р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 9,4.

Зам. № 30. 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

2015 Том XX № 1

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Дроздов А.Л., Родинский А.Г., Зубковская А.Г., Демченко Е.М., Романенко Л.А. Нейротропное действие соевого лецитина в процессе формирования когнитивной функции у белых крыс

Попадюк О.Я. Перспективи застосування наноксиду цинку в лікуванні гнійних ран

Степанський Д.О. Антагоністична активність аутосимбіонтів *A. viridans*, *B. subtilis* та їх пробіотичної асоціації до умовно-патогенної мікрофлори

Мельник А.В. Вплив різної насиченості організму самок щурів естрадіолом на утворення гідроген сульфід у міокарді

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Лоскутов А.Е., Олейник А.Е., Алтанец А.В., Ковбаса Е.А. Алгоритм выбора вертлужного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у больных с асептическим некрозом головки бедренной кости

Колесник М.Ю. Інформативність С-термінального фрагмента проколагену I типу у виявленні прихованої серцевої недостатності у чоловіків з артеріальною гіпертензією

Новицька-Усенко Л.В., Дьомін С.Г. Медикаментозна корекція порушень моторики кишків в інтенсивній терапії післяопераційного періоду хірургічних хворих

Молчанов Р.Н., Блюсс О.Б. Прогнозирование рецидивов опухоли мочевого пузыря с учетом факторов риска и особенностей лечения

Дука Ю.М. Аналіз перебігу вагітності і пологів у вагітних жінок з надмірною вагою

Лоскутова Т.О. Тактика ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії

Воронін К.В., Давиденко Н.В., Лоскутова Т.О. Мультигенні форми тромбозів при звичному невиношуванні плода

Гашинова К.Ю. Загострення ХОЗЛ: фактори, що впливають на тривалість госпіталізації

Спирин І.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.И., Варшавський Я.С. Клинико-психопатологические особенности органического депрессивного расстройства у личности, злоупотребляющей алкоголем (клинический случай)

Шевченко Ю.Н. Качество жизни у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, страдающих рецидивирующим панкреатитом

Корпусенко І.В. Міні-інвазивна етапна хірургічна тактика лікування хворих на двобічний туберкульоз легень, ускладнений емпіємою плеври

THEORETICAL MEDICINE

4 **Drozdo A.L., Rodinsky A.G., Zubkovskaya A.G., Demchenko E.M., Romanenko L.A.** Neurotropic action of soy lecithin in the process of cognitive function formation in white rats

10 **Popadyuk O.Ya.** Prospects of zinc nano oxide application in the treatment of purulent wounds

14 **Stepansky D.A.** Antagonistic activity of autotymbionts *A. viridans*, *B. subtilis* and their probiotic association to conditionally microflora

21 **Melnik A.V.** Estradiol of various saturation and its influence on hydrogen sulfide formation in the myocardium of female rats

CLINICAL MEDICINE

27 **Loskutov A.Ye., Olejnik A.Ye., Altanets A.V., Kovbasa Ye.A.** Algorithm of selection of acetabular component of hip joint endoprosthesis in patients with femoral head aseptic necrosis

35 **Kolesnyk M.Yu.** Diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen in detection of hidden heart failure in hypertensive males

41 **Novitskaya-Usenko L.V., Dyomin S.G.** Drug correction of intestinal motility in intensive care in the postoperative period in surgical patients

49 **Molchanov R.N., Blyuss O.B.** Prediction of bladder tumor relapse based on the risk factors and characteristics of the treatment

55 **Duka Yu.M.** Analysis of pregnancy and childbirth course in pregnant women with excessive weight

62 **Loskutova T.O.** Clinical management of pregnant women with the risk of pre-eclampsia developing

69 **Voronin K.V., Davidenko N.V., Loskutova T.O.** Multigenic forms of thrombophilia in habitual miscarige

75 **Gashynova K.Yu.** COPD exacerbation: factors influencing hospitalization duration

81 **Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Yo., Varshavskiy Ya.S.** Clinical and psychopathological features of organic depressive disorder in the individual abusing alcohol (case report)

85 **Shevchenko Y.M.** Quality of life in patients with non-psychotic mental disorders, suffering from acute and chronic pancreatitis

91 **Korpusenko I.V.** Minimally invasive surgical treatment of patients with bilateral pulmonary tuberculosis complicated with pleural empyema

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2015 Том XX № 1

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Дюдун А.Д., Резніченко Н.Ю. Вплив частого вживання алкоголю на стан шкіри та загальний стан здоров'я чоловіків

98 Dyudyun A.D., Reznichenko N.Yu. Effect of frequent consumption of alcohol on the state of skin and general health state of males

Дука К.Д., Мишина Н.В., Чергінець В.І. Сучасні особливості вигодовування дітей раннього віку та його вплив на захворювання органів дихання

104 Duka K.D., Mishina N.V., Cherginets V.I. Modern features of infant feeding and their impact on respiratory diseases

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Білецька Е.М., Стусь В.П., Онул Н.М., Поліон М.Ю. Вміст важких металів в індикаторних біосередовищах фертильних та інфертильних чоловіків, які мешкають на урбанізованих територіях

111 Biletska E.M., Stus' V.P., Onul N.M., Polion N.Yu. Heavy metals content in the indicator biosubstrates of fertile and infertile men of urbanized territories

Сова С.Г. До питання вдосконалення гігієнічного нормування імпульсної локальної вібрації у виробничому середовищі

116 Sova S.G. To the question of improvement of hygienic standardization of local impulse vibration in working environment

Кузьмінов Б.П., Скалецька Н.М. Гігієнічна оцінка мікроелементозів у дітей молодшого шкільного віку, які проживають на геохімічній території

122 Kuzminov B.P., Skaletska N.M. Hygienic assessment of microelementosis in primary school children living on geochemical territory

Коваль В.В., Кондрат'єв А.Ю., Бобров В.В., Шматков В.М., Рублевська Н.І. Характеристика водоспоживання населенням промислового міста

128 Koval V.V., Kodratyev A.Yu., Bobrov V.V., Shmatkov V.M., Rublevskaya N.I. Characteristics of water consumption by the population of industrial city

Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В. Гігієнічна оцінка стану водних об'єктів у місцях водокористування населення Українського Придунав'я

132 Kovalchuk L.J., Mokiienko A.V. Hygienic estimation of aqueous objects state in places of water use by population of Ukrainian Danube region

НАШІ ЮВІЛЯРИ

OUR HEROES OF THE DAY

Академіку НАМН України, ректору ДЗ «ДМА МОЗ України» Георгію Вікторовичу Дзяку – 70 років

140 Academician of NAMS of Ukraine, Rector of SE «DMA of Health Ministry of Ukraine» Georgy Viktorovich Dziak is 70

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

PAGES OF HISTORY

Семенова Л.С., Корягін Ю.А. Значення наукових ідей М.І. Пирогова для сучасної організації охорони здоров'я

143 Semenova L.S., Koryagin Yu.A. Significance of M.I. Pirogov's scientific ideas for modern organization of public health

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

IN MEMORY OF SCIENTIST

Семенова Л.С. Згадаймо вчителя та колегу Івана Олександровича Логвиненка

146 Semenova L.S. Remembering teacher and colleague Ivan Oleksandrovych Logvynenko

Дичко Е.Н. Пам'яті професора Василя Павловича Панчохи (до 95 – річчя від дня народження)

148 Dychko Ye.N. In memory of Professor Vasyl Pavlovych Panchokha

УДК 616-009:582.736.3:547.953:616.89-008.45/48-092.9

**А.Л. Дроздов,
А.Г. Родинский,
А.Г. Зубковская,
Е.М. Демченко
Л.А. Романенко**

НЕЙРОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС

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
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: a.rodinsky@gmail.com
e-mail: cndl_ddma@mail.ru

Ключевые слова: соевый лецитин, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), когнитивная функция
Key words: soy lecithin, polyunsaturated fatty acids (PUFAs), cognitive function

Реферат. Нейротропна дія соєвого лецитину в процесі формування когнітивної функції білих щурів. Дроздов О.Л., Родинський О.Г., Зубковська А.Г., Демченко О.М., Романенко Л.А. В експериментах на білих щурах вивчалася нейротропна дія соєвого лецитину, відомого як джерело поліненасичених жирних кислот, на фоні нейротоксичного впливу чотирьоххлористого вуглецю. Курсове введення CCl_4 виявило суттєвий гальмівний ефект, що позначився на спонтанній поведінці білих щурів у «відкритому полі» значним пригніченням рухливості (44%-77%), дослідницької активності (81%), а також посиленням емоційності (140%). Таке порушення когнітивної функції, можливо, пов'язане з прооксидативним ефектом CCl_4 та зменшенням вмісту поліненасиченої фракції жирних кислот у структурі ліпідів мозку. Курсове використання соєвого лецитину, препарату з антиоксидативною дією та мембраностабілізуючим ефектом, привело до оптимізації спонтанної поведінки щурів. Відновлювався рівень дослідницького ніркового інстинкту, емоційності, вертикальної рухливості, а горизонтальна рухливість навіть збільшувалась на 59%. Таким чином, соєвий лецитин можна рекомендувати як препарат, що корегує когнітивну функцію мозку.

Abstract. Neurotropic action of soy lecithin in the process of cognitive function formation in white rats. Drozdov A.L., Rodinsky A.G., Zubkovskaya A.G., Demchenko E.M., Romanenko L.A. In experiments conducted on white rats neurotropic action of soy lecithin, known as a source of unsaturated fatty acids on the background of the neurotoxic impact of CCl_4 was studied. Usage of CCl_4 by courses showed a significant inhibitory effect that affected the spontaneous behavior of rats "in the open field" by significant inhibition of mobility (44 - 77%), research activity (81%) and increased emotionality (140%). Such usage of soy lecithin having anti-oxidant activity and membrane-stabilizing effect led to optimization of spontaneous behavior of rats. The infringement of cognitive function is, possibly, due to the prooxydative effect of CCl_4 and decrease in the unsaturated fatty acid fraction in the structure of the brain lipids. Level of research, mink instinct, emotionality, vertical mobility were restored, and horizontal mobility even increased by 59%. Thus, soy lecithin may be recommended as a drug with correcting cognitive brain function.

В группе препаратов, корригирующих когнитивную функцию мозга, все большее значение приобретают активные соединения мембраностабилизирующего действия. Уникальной особенностью мозга, как известно, является интенсивное использование кислорода. Несмотря на сравнительно небольшую массу – 2% от массы тела, он потребляет 20–25% всего кислорода, поступающего в организм. Обычно 3–5% O_2 не используется в синтезе АТФ и может включаться в генерацию активных форм кислорода (АФК) [1]. С одной стороны, данные соединения играют роль посредников передачи сигнальной информации. С другой стороны, они участвуют в модификационных перестройках клеточных

мембран в процессе свободно-радикального окисления (СРО).

Как известно, субстратами СРО являются ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), фракция которых в мозге очень высока уже ввиду того, что на долю ЖК нервной системы приходится 40% всей массы липидов. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является необходимым метаболическим процессом, одной из основных функций которого является регуляция структуры и свойств мембран [8]. В частности, снижение уровня «ненасыщенности» в структуре липидов повышает вязкостные свойства мембран и снижает их проницаемость. В свою очередь, усиление жёсткости мембранных липидов связано с

увеличением латерального сжатия мембран, что обеспечивает более поверхностное расположение рецепторов и, как следствие, улучшает синаптическую передачу [11]. Такое усиление аффинности медиаторно-рецепторного комплекса известно для серотонинергической синаптической передачи, предполагается для норадренергической нейромедиации. Регуляция активности отдельных медиаторных систем мозга эффективно корректирует интегративную деятельность ЦНС, в частности, спонтанную поведенческую активность, эмоциональность, когнитивную функцию [9].

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что одними из активных мембраностабилизирующих соединений могут быть препараты, восполняющие, а значит и регулирующие уровень НЖК мозга [7]. На наш взгляд, интересным в данном контексте может быть легко доступный соевый лецитин – мощный источник полиненасыщенных ЖК, в том числе эссенциальных, не синтезирующихся в организме [6]. И если для данного лекарственного средства подробно и в достаточном объеме исследованы гепатопротекторный эффект, применение лецитина в качестве пищевой добавки в откармливании птицы, крупного рогатого скота, рыбы и др., то нейротропное действие является малоизученным. Поэтому целью работы было изучение роли соевого лецитина в формировании когнитивной функции ЦНС на фоне токсического стрессорного воздействия четыреххлористого углерода (ЧХУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наблюдения проведены на 30 белых беспородных половозрелых крысах массой 170-240 г.

Все эксперименты были проведены в соответствии с существующими международными требованиями и нормами гуманного отношения к животным (Конвенция Совета Европы от 18.03.1986 г.; Закон Украины от 21.02.2006 г. № 3447-IV).

Спонтанная поведенческая активность животных в условиях свободного перемещения является результатом интегративной деятельности ЦНС и осуществляется с участием высших нервных центров.

Изменения поведения животных в тесте «открытое поле» определяли в установке размером 100 на 100 см с расстояниями между лужеными норками по 10 см [2]. О горизонтальной двигательной активности судили по количеству пересеченных в течение 3 минут квадратов, об исследовательской активности – по числу

подъемов на задние лапы, об эмоциональной реактивности – по количеству болюсов дефекаций и продолжительности грумминга, о безусловно-рефлекторной деятельности – по числу обследованных норок.

Модель нарушений функции мозга создавали путем внутрижелудочного введения ЧХУ, разведенного в 2 раза в оливковом масле, в дозе 2,5 г/кг на 1, 3 и 7 сутки наблюдений. Исследуемые показатели регистрировали перед началом, на 3, 7 и 14 сутки эксперимента у контрольных животных и крыс, которым ежедневно внутрижелудочно вводили 20% взвесь соевого лецитина (СЛ). Контрольной группе крыс ежедневно внутрижелудочно вводили изотонический раствор хлористого натрия по 100 г/кг.

В конце эксперимента изучалась микроскопическая структура ткани мозга.

Результаты наблюдений обрабатывали математически с учетом t-критерия Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных механизмов токсического действия CCl_4 на ЦНС является активация процессов СРО на фоне инактивации ферментативных и неферментативных систем антиоксидантной защиты (АОЗ). Чрезмерная интенсификация процессов ПОЛ, может приводить к снижению количества ПНЖК в структуре мембранных липидов мозга и, как результат, к нарушению системы гомеовязкости клеточных мембран [3]. Уменьшение доли ненасыщенной фракции ЖК в фосфолипидах мозга нарушает сигнальную функцию мембран, особенно в отношении серотонин-, адренергической медиаторных систем.

Исследование спонтанной поведенческой активности крыс на фоне введения CCl_4 , выявило существенные нарушения интегративной деятельности ЦНС. В частности, на 3 сутки наблюдений отмечалось снижение на 52,7% числа обследованных "норок" (табл. 1). На 7 день эксперимента резко увеличивалось (в 3,5 раза) количество болюсов дефекаций (рис. 1). Наиболее выраженные сдвиги поведения экспериментальных животных отмечались на 14 сутки исследований. В этот период животные были вялыми, со взъерошенной шерстью, отмечалась существенная потеря веса, что свидетельствует о выраженной интоксикации CCl_4 . Со стороны поведения отмечалось достоверное снижение горизонтальной локомоторной активности (на 48,0%), вертикальной подвижности (77,1%), продолжительности грумминга (61,3%) и выработанности норкового рефлекса (на 80,6%).

Влияние четыреххлористого углерода на поведение крыс в тесте "открытое поле"

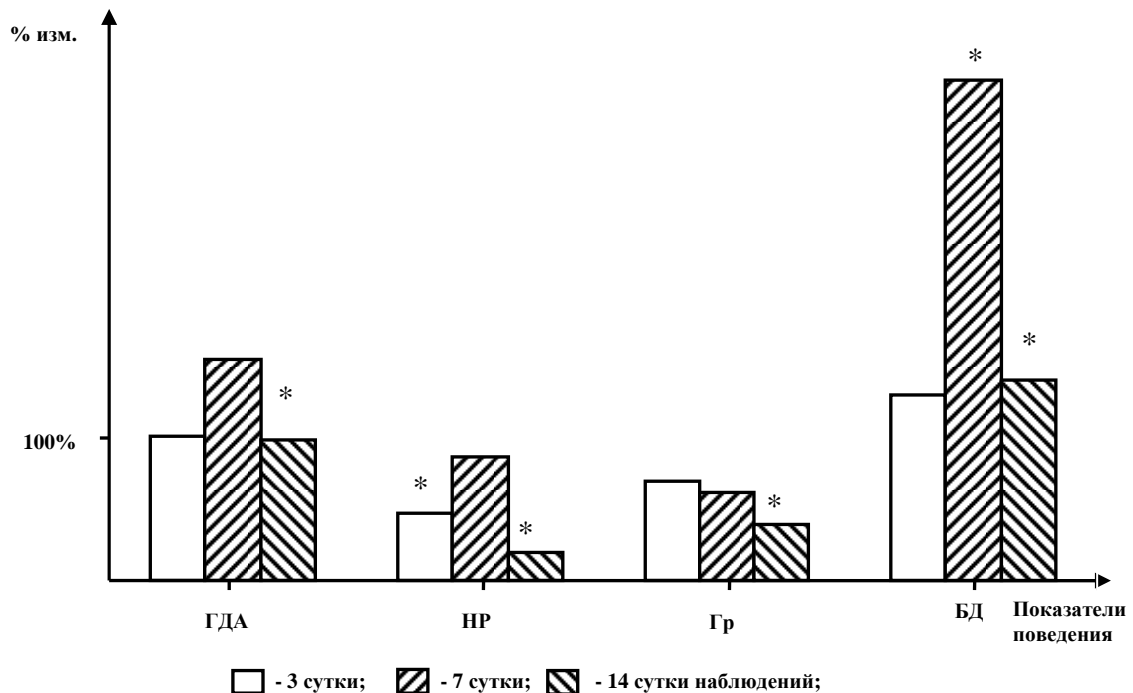
Серии наблюдений	Статистические показатели	Показатели поведения				
		ГДА ¹⁾	ВДА	Гр (сек.)	НР	БД
Исходный фон	М	22,3	4,8	11,1	3,6	1,0
	±m	2,2	0,8	1,7	0,4	0,3
3 сут	М	22,6	4,4	7,7	1,7*	1,3
	±m	5,6	0,8	2,	0,6	0,6
7 сут	М	34,6	4,0	6,9	3,0	4,5*
	±m	5,9	0,6	1,4	0,5	1,1
14 сут	М	11,6*	1,1*	4,3*	0,7*	2,4*
	±m	2,2	0,5	1,1	0,3	0,4

Примечания: ¹⁾ ГДА - горизонтальная двигательная активность; ВДА - вертикальная двигательная активность; Гр - продолжительность груминга в секундах; НР - норковый рефлекс, количество обследованных "ложных норок"; БД - количество болюсов дефекаций, * - p < 0,05 по сравнению с исходным фоном.

В то же время, оставалось статистически значимым возрастание числа болюсов дефекаций (на 140,0%), свидетельствующее о повышенном уровне тревожности животных.

Анализ приведенных результатов определения показателей поведения крыс при использовании ЧХУ показывает, что нейротропный эффект интоксикации проявляется в угнетении

всех видов спонтанной подвижности животных и их безусловно-рефлекторной деятельности (рис. 1). Вместе с тем, под воздействием СС1₄, начиная с 7 дня наблюдений, резко и стойко возрастает эмоциональное напряжение животных, о чем свидетельствует увеличение количества болюсов дефекаций.



ГДА - горизонтальная двигательная активность; Р - норковый рефлекс; Гр - продолжительность груминга; БД - количество болюсов дефекаций; * - p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

Рис. 1. Влияние четыреххлористого углерода на поведение животных

Использование соевого лецитина приводило к стабилизации, при сопоставлении с исходным фоном, изучаемых показателей поведения животных на всех этапах эксперимента (табл. 2). Исключениями являются достоверное, по сравне-

нию с исходным фоном, снижение на 53,4% продолжительности грумминга на 7 сутки и увеличение на 58,7% числа пересеченных крысами квадратов на 14 день, отражающее их локомоторную активность.

Таблица 2

**Влияние соевого лецитина на поведение крыс
в условиях интоксикации четырёххлористым углеродом**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Показатели поведения				
		ГДА ¹⁾	ВДА	Гр (сек.)	НР	БД
Исходный фон	М	24,4	4,7	19,1	3,7	1,2
	±m	3,1	0,7	4,5	0,6	0,3
5 сутки	М	31,3	4,3	20,7	5,6	1,1
	±m	4,0	0,7	3,7	1,0	0,3
7 сутки	М	33,3	3,3	8,9*	3,2	1,1**
	±m	5,8	0,6	2,7	0,8	0,3
14 сутки	М	38,7*.**	5,4**	13,4**	3,1**	1,3
	±m	4,0	0,8	2,9	0,8	0,4

Примечания: ¹⁾ Обозначения см. табл. 17;* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном; ** - $p < 0,05$ при сопоставлении с аналогичным периодом интоксикации ЧХУ.

Однако наиболее выраженный характер эти сдвиги имели на 14 сутки исследований. К исходу наблюдений под влиянием соевого лецитина статистически значимо, по сравнению с эффектами ЧХУ, возрастали горизонтальная (в 2,3 раза) и вертикальная (в 3,6 раза) (табл. 1) двигательная активность, продолжительность умывательных движений (в 2,1 раза) и количество обследованных норок (в 3,4 раза). В то же время, на 7 сутки наблюдений ежедневное введение СЛ на 75,6% достоверно уменьшало число болюсов дефекаций. Данная тенденция сохранялась и к исходу определения биологической активности данного лецитина, что связано с уменьшением эмоционального стресса, вызванного ЧХУ.

Таким образом, лечебно-профилактическое использование соевого лецитина в дозе 2,5 г/кг блокирует нейротропные эффекты интоксикации

четырёххлористым углеродом, стабилизируя поведение животных.

Гистологическое исследование тканей мозга показало следующие результаты (рис. 2).

Микроскопически на препаратах клетки обычной формы и ориентации. Отсутствуют расширенные и заполненные кровью капилляры. Дистрофических изменений в клетках нет. Очертания ядер глиальных клеток правильной формы. Не наблюдаются периваскулярные и перичеселлюлярные отеки. Клетки нейроглии без признаков патологии во всех группах. То есть, у контрольных крыс микроскопическая структура нервной ткани особенностей не имела. Использование ЧХУ по выбранной нами схеме, как и введение на фоне интоксикации им соевого лецитина (рис. 3) не оказывало на морфологические показатели ЦНС существенного воздействия.

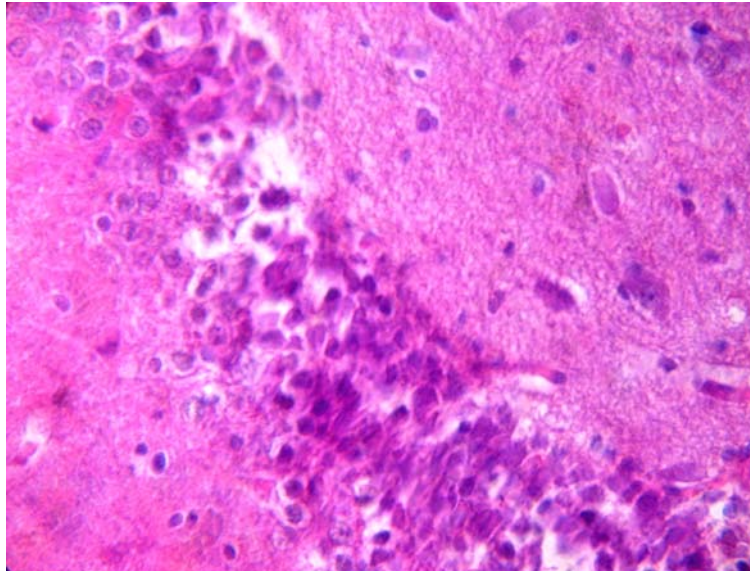


Рис. 2. Структура головного мозга контрольных крыс. Окраска гематоксилин - эозин, увеличение 7×40

Возможно, такой эффект оптимизации когнитивной функции ЦНС связан с мембраностабилизирующим действием данного вещества. Лецитин как источник ПНЖК является резервом данных ЖК. В случае интенсивного разрушения фракции ПНЖК в структуре липидов мозга, что может быть связано с действием CCl_4 , данный препарат может восстанавливать долю полиненасыщенных ЖК в жирнокислотном спектре фосфолипидов. Кроме того, повышая активность ферментативных и неферментативных систем АОЗ, соевый лецитин может приостанавливать процесс радикалообразования, а значит разрушения структуры мембранных липидов. Оба процесса активно восстанавливают вязкостные

свойства мембран, их проницаемость, а также рецепторную функцию нейронов. Значительное торможение двигательной и исследовательской активности на фоне существенно возросшей эмоциональности животных при действии CCl_4 может быть результатом эмоционального стресса. Эмоциональное напряжение, в свою очередь, вызвано дисбалансом нейромедиаторных систем мозга, особенно серотонин-, адренэргической синаптической передачи [5]. Восстановление липидного компонента мембран при действии соевого лецитина, возможно, оптимизирует активность серотониновой нейромедиации и нормализует когнитивную функцию мозга.

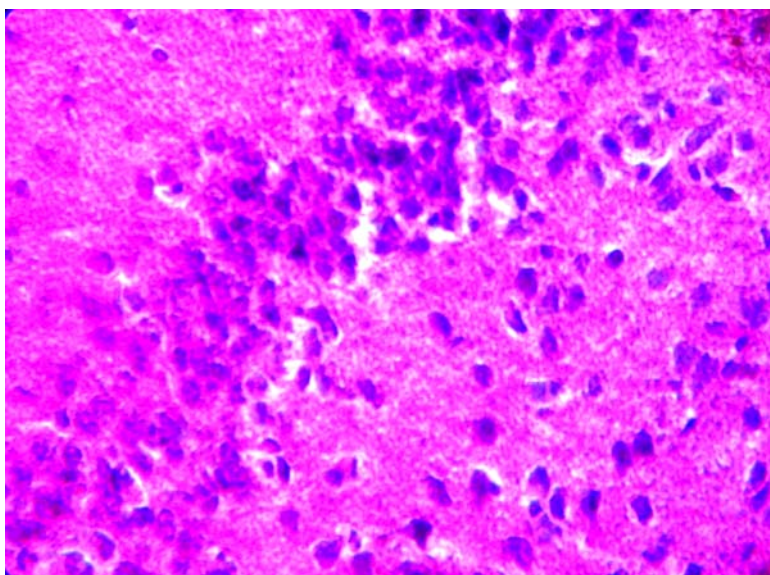


Рис. 3. Структура мозга крыс на 14 день интоксикации CHX при введении соевого лецитина. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 7×40

ВЫВОДЫ

1. Введение четыреххлористого углерода белым крысам сопровождается нейротоксическим эффектом, который проявлялся угнетением двигательной активности (на 48%-77%), врождённого исследовательского инстинкта (80,6%), а также усилением эмоционального напряжения (на 140%).

2. Курсовое использование соевого лецитина оптимизирует нарушенную действием СС14 когнитивную функцию, восстанавливая подвижность, активность норкового инстинкта и эмоциональность белых крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активные формы кислорода в сигнальной трансдукции / Л.Б. Дробот, А.А. Самойленко, А.В. Воронников [и др.] // Укр. біохім. журнал. – 2013. – № 6. – С. 819 – 825.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон – М.: Высшая школа, 1991. – С. 175 – 188, 119 – 122.
3. Галкина О.В. Особенности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты взрослого мозга / О.В. Галкина // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 93-98.
4. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В.А. Кокунин // Укр. биохим. журнал. – 1975. – Т. 47, № 6. – С. 776 – 791.
5. Концентрация серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты в структурах мозга крыс линии Вистар и Way/Rij, влияние имипрамина на пик-волновую активность / И.С. Мидзяновская, А.А. Фоломкина, О.Х. Коштоянц [и др.]. // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 3. – С. 238 – 244.
6. Лецитин, як фактор одержання продукції тваринництва / В.В. Микитюк, І.С. Глух, С.М. Шульга [та ін.]. – К.: Освіта України, 2010. – 114 с.

7. Привроцкая И.Б. Окислительный стресс в лейкоцитах крови про/антиоксидативный статус и жирнокислотный состав липидов поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите у крыс / И.Б. Привроцкая, Т.М. Кучмеровская // Укр. біохім. журнал. – 2013. – №5. – С. 711 – 718.
8. Становление в филогенезе липопротеинов низкой и очень низкой плотности и инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов / В.Н. Титов, И.А. Востров, Ю.К. Ширяева [и др.] // Успехи соврем. биологии. – 2012. – Т. 32, № 5. – С. 506-526.
9. Уколова Т.Н. Постурально-моторные реакции и распределение моноаминов мозга у крыс кататонической линии в раннем онтогенезе / Т.Н. Уколова, Т.А. Алёхина, И.О. Мешков // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 128-133.
10. Almedia P.F.F. Thermodynamics of lipid interaction in complex bilayers / P.F.F. Almedia // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1788. – P. 72-85.
11. Simons K. Membrane organization and lipid rafts / K. Simons, J.L. Sampaio // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 3 – 2011. – a004697

REFERENCES

1. Drobot LB, Samojlenko AA, Vorotnikov AV. [Reactive oxygen species in signal transduction]. 2013;6:819-25. Russian.
2. Buresh Ya. [Techniques and basic experiments to study the brain and behavior]. 1991;399. Russian.
3. Galkina OV. [Features of free radical processes and antioxidant protection of the adult brain] Neurochemistry. 2013;30(2):93-98. Russian.
4. Kokunin VA. [Statistical data processing with a small number of experiments]. Ukrainian Biochemical Journal. 1975;47(6): 776-91. Russian.
5. Midzjanovskaja IS, Folomkina AA, Kosh-tojanc OH. [The concentration of serotonin and its metabolite 5-HIAA in brain structures of Wistar rats and Way / Rij, impact of imipramin on peak-wave activity] Neurochemistry. 2010;27(3):238-44. Russian.
6. Mikitjuk VV, Gluh IS, Shul'ga SM. [Lecithin as a factor in obtaining animal products]. 2010;114. Ukrainian.

7. Privrockaja IB, Kuchmerovskaja TM. [Oxidative stress in blood leukocytes pro / antioxidative status and fatty acid composition of lipids of the pancreas in experimental acute pancreatitis in rats]. Ukrainian Biochemical Journal. 2013;5:711-18. Russian.
8. Titov VN, Vostrov IA, Shirjaeva JuK. [Coming-to-be in phylogeny of lipoproteins of low and very low density and insulin. Lipotoxicity of fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides]. The successes of modern biology. 2012;32(5):506-26. Russian.
9. Ukolova TN, Aljohina TA, Meshkov IO. [Postural-motor reactions and distribution of brain monoamines in rats of Catatonic line in early ontogenesis] Neurochemistry. 2012;29(2):128-33. Russian.
10. Almedia PFF. Thermodynamics of lipid interaction in complex bilayers. Biochim Biophys. Acta. 2009;1788:72-85.
11. Simons K. Membrane organization and lipid rafts. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 3 2011. – a004697.

Стаття надійшла до редакції
22.11.2014

УДК 616-001.4-002.3-089:546.47

О.Я. Попадюк

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНООКСИДУ ЦИНКУ В ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна
Ivano-Frankivsk National Medical University
Halyska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine
e-mail: olegpopadyuk@yandex.ru

Ключові слова: місцеве лікування, гнійні рани, наноксид цинку, хірургія
Key words: topical treatment, purulent wounds, zinc nano oxide, surgery

Реферат. Перспективи применения наноксида цинка в лечении гнойных ран. Попадюк О.Я. Хирургическая инфекция представляет собой сложную проблему в современной медицинской практике. Распространенность хирургической инфекции, новые штаммы микроорганизмов и их устойчивость к антибиотикотерапии, неудовлетворительные результаты лечения ран, недостаточная чувствительность микроорганизмов к общеупотребительным средствам антисептики диктуют необходимость поиска новых методов и средств лечения в хирургии ран. В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы по возможности решения проблемы эффективного местного лечения гнойных ран путем изучения и внедрения нанотехнологий в современной медицине. Исследователи многих стран мира начинают применять наночастицы и разработки по нанотехнологиям в различных областях науки и медицины, с целью синтеза новых лекарственных средств и вакцин, в частности применение наноксидов цинка, как высокоэффективного местного антисептика, является нетоксичным для клеток организма человека при очень низких, но достаточных для антибактериального действия концентрациях. Небольшие размеры и большая площадь поверхности в отношении объема повышает эффективность взаимодействия наночастиц с микробами, а именно делает вероятным широкий спектр их антимикробной активности. Наночастицы на основе металлов, в силу их биологических и физико-химических свойств, перспективны как противомикробные препараты и могут быть использованы для решения многих проблем в области наномедицины и хирургии в частности. Изучение и применение наноксидов цинка в препаратах многонаправленного местного действия позволит обеспечить высокоэффективную борьбу с патогенными микроорганизмами в ране.

Abstract. Prospects of zinc nano oxide application in the treatment of purulent wounds. Popadyuk O.Ya. Surgical infection is a difficult problem in modern medical practice. Prevalence of surgical infection, new strains of microorganisms and their resistance to antibiotics, poor outcomes of wound treatment, lack of sensitivity of microorganisms to commonly used antiseptics necessitate the search for the new methods and means of treatment in wound surgery. This article provides an overview of domestic and foreign literature on the possibility of solving the problem of effective local treatment of purulent wounds through the study and implementation of nanotechnology in modern medicine. Researchers around the world are beginning to use nanoparticles and developments of nanotechnology in various fields of science and medicine to synthesize new drugs and vaccines, including zinc nano oxide usage as a highly effective local antiseptic that is non-toxic to the cells of the human body at very low, concentrations but with sufficient antibacterial action. Small sizes and large surface area relatively to volume increases efficiency of interaction of nanoparticles with germs and makes it probable a wide range of antimicrobial activity. Nanoparticles on metals base due to their biological and physical-chemical properties are perspective antibacterial agents and may be used to solve many problems in nanomedicine and surgery in particular. Study and application of zinc nano oxide in preparations of multidirectional local action will ensure high effective defense against pathogenic microorganisms in the wound.

Хірургічна інфекція є складною проблемою сучасної медичної практики, яка безпосередньо пов'язана з розвитком гнійно-запальних захворювань та ускладнень після оперативних втручань. Їх виникнення значною мірою погіршує результати лікування, призводить до значних економічних втрат та погіршує якість життя пацієнтів [1, 2, 3, 16].

Гострі гнійно-запальні захворювання виникають внаслідок інфікування ран пацієнтів хірургічних стаціонарів умовно-патогенними мікроорганізмами, такими як: E. Coli (71,86%), S. Epidermidis (49,64% від загальної кількості грампозитивних бактерій), S. Aureus (33,45%), Klebsiella spp. (11,05 %) та іншими, що зумовлено наявністю хронічних, ендегенних інфекцій,

більшість нозологічних форм яких мають певну характерну локалізацію [3].

Незважаючи на досягнення сучасної хірургії, розвиток технологій, появу нових та застосування відомих місцевих протимікробних засобів, не вдалося досягти бажаного результату. Нераціональне застосування антибіотиків, антисептиків для профілактики та боротьби з інфекцією в рані призвело до підвищення темпів еволюції умовно-патогенних мікроорганізмів і суттєвих змін етіологічної структури збудників хірургічної інфекції. Щоденне застосування антибіотиків, нітрофуранів, сульфамідів та інших груп препаратів викликало селективний ефект, який характеризується формуванням, інтенсивним розповсюдженням резистентних до лікарських антимікробних засобів штамів мікроорганізмів. Ці штами мають високу здатність адаптуватись до умов стаціонарів завдяки адгезивним, конкурентноздатним і вірулентним властивостям [1, 3].

Поширеність хірургічної інфекції, нові штами мікроорганізмів та їх стійкість до антибіотикотерапії, незадовільні результати лікування ран, недостатня чутливість мікроорганізмів до загальноживаних засобів антисептики диктують необхідність пошуку нових методів та засобів лікування у хірургії ран. Патогенетично обґрунтованим методом місцевого лікування ран у першій фазі раневого процесу є застосування комбінованих препаратів, що здійснюють комплексну (антимікробну, сорбційну та місцевоанестезуючу) дію на рану. Саме тому розробка дослідження та впровадження нових лікарських засобів багатонаправленої дії з високоефективними антисептичними властивостями є надзвичайно актуальними та невирішеними проблемами [1].

Дослідники багатьох країн світу починають застосовувати наночастинки та розробки з нанотехнологій у різних галузях науки та медицини з метою синтезу нових лікарських засобів та вакцин [2].

У багатьох дослідженнях експериментально показано наявність у частинок з нанорозмірами кращих фізичних, фізико-хімічних, біологічних та фармакологічних властивостей порівняно з частинками більших розмірів. Малі розміри дозволяють наночастинкам потрапляти безпосередньо у клітину через отвори клітинних мембран та розподілятися по всьому організму. Важливою особливістю наночастинок має бути їхня безпечність для людини й навколишнього середовища. Однозначної відповіді на це питання на сьогодні поки ще немає. Наночастинки легко проникають через мембрани й можуть накопичуватися в паренхіматозних органах (пе-

чінка, серце, нирки) та можуть виявляти як лікувальну дію, так і побічні реакції. Перед вченими різних спеціальностей постало завдання більш ґрунтовно вивчити як позитивні властивості наночастинок – продуктів нанотехнологій, так і можливу негативну дію їх на організм людини і на зовнішнє середовище з метою попередження таких впливів [2].

Невеликі розміри і велика площа поверхні у відношенні до об'єму підвищує ефективність взаємодії наночастинок з мікробами, а саме робить ймовірним широкий спектр їх антимікробної активності. Наночастки металів з антимікробною активністю можуть бути нанесені на певні поверхні та застосовані для очищення (знезараження) води, входячи до складу синтетичних тканин, біомедичних і хірургічних засобів, пристроїв харчової промисловості та елементів упаковки [17].

Крім того, композиційні матеріали і полімери, отримані з використанням металевих наночастинок, мають перевагу у застосуванні через їх кращі антимікробні властивості. Серед різних оксидів металів, які вивчені на предмет їх антибактеріальної активності, наночастинки оксиду цинку були визнані високоефективними. Вони мають високу стабільність у різних умовах обробки та відносно низьку токсичність для організму, а поєднання з потужними антимікробними властивостями сприяє їх застосуванню у ролі антимікробних засобів [15].

Багато досліджень показали, що деякі наночастинки оксидів металів, таких, як nano ZnO , мають вибірково ефективну дію по відношенню до бактерій і демонструють мінімальний вплив на клітини тканин людини та тварин. Проведені дослідження показали, що наночастинки ZnO є нетоксичними і біологічно сумісними, тому були використані як носії препаратів та інгредієнтів косметики тощо [6, 8, 9, 14, 18, 19].

Антимікробна активність наночастинок оксиду цинку була вивчена щодо штамів кишкової палички, сальмонели та інших бактерій. Наведені вище результати показують, що наночастинки ZnO можуть знайти застосування в боротьбі з патогенними бактеріями та для інгібування їх росту. Саме тому вважають, що ці наночастинки можуть застосовуватись як ефективні засоби збереження та знезараження сільськогосподарської продукції та продуктів харчування. Наночастинки оксиду цинку мають переваги перед наночастинками срібла, а саме: низьку собівартість виробництва, білий колір та високу здатність блокувати проникнення ультрафіолетових променів [4, 10, 14, 21].

Нанесені на бавовняну тканину наночастинки оксиду цинку показали відмінні антибактеріальні властивості щодо золотистого стафілококу [7].

Є кілька механізмів, які були запропоновані, щоб пояснити антибактеріальну активність наночастинки ZnO. Перекис водню, приєднаний на поверхні ZnO, розглядається як ефективний засіб для інгібування бактеріального росту. Передбачається, що зі зменшенням розміру частинок порошку оксиду цинку їх кількість на одиницю об'єму суспензії збільшується і відповідно збільшується сумарна площа їх поверхні, що дозволяє перенести більше перекису водню [12].

Іншим можливим механізмом антибактеріальних властивостей наночастинок ZnO є вивільнення іонів Zn^{2+} , які можуть викликати пошкодження мембрани клітин і взаємодіяти з її внутрішньоклітинними структурами. Вважається, що наночастинки ZnO руйнують ліпіди і білки в мембранах бактеріальних клітин, у результаті чого відбувався вихід внутрішньоклітинного вмісту і зрештою – загибель бактеріальної клітини [4, 18, 19].

Нанооксид цинку та нанооксид міді, у зв'язку з їх антимікробними властивостями, на цей час включені до складу різних медичних препаратів і засобів догляду за шкірою. Так, наприклад, порошок ZnO є активним інгредієнтом для дерматологічного застосування у структурі кремів, лосьйонів та мазей [20].

За даними літературних джерел науковцями проведено експериментальне визначення антибактеріальних властивостей шести наночастинок оксидів металів - MgO, TiO₂, Al₂O₃, CuO, SeO₂ і ZnO. Дослідження проводили на найбільш поширених штаммах бактерій: золотистий стафілокок (*Staphylococcus Aureus*), штам кишкової палички (*Escherichia coli*), епідермальний стафілокок (*Staphylococcus epidermidis*), стрептокок (*Streptococcus pyogenes*), ентерокок фекальний (*Enterococcus faecalis*). У результатах досліджень встановлено, що наночастинки ZnO є набагато ефективнішими засобами для боротьби з ростом різних мікроорганізмів. Крім того, попередні дослідження показують, що чим менше розмір часток, тим більша ефективність при інгібуванні росту бактерій. Наночастинки ZnO (середній діаметр часток - 12 нм) можуть уповільнити зростання бактерій у результаті дезорганізації їхньої стінки та подальшому накопиченні наночастинок у цитоплазмі клітин [19].

Очевидно, що наночастинки на основі металів, у силу їх біологічних і фізико-хімічних властивостей, перспективні як протимікробні препарати. Вони можуть бути використані для

вирішення ряду проблем в галузі наномедицини та медицини зокрема. Але слід пам'ятати, що вони можуть викликати несприятливі біологічні ефекти на клітинному й субклітинному рівнях. Таке вивчення біологічної активності на предмет придатності до застосування наночастинок проводилось в експериментальних моделях на тваринах [11, 17].

Встановлено, що метали та оксиди металів, такі як ZnO, як відомо, можуть бути токсичними для людини при відносно високих концентраціях, але вони не токсичні при дуже низьких концентраціях, достатніх для антибактеріальної дії [13].

У цілому попередні результати показують, що наночастинки ZnO при зовнішньому застосуванні мають хороші антибактеріальні властивості навіть при невеликих концентраціях [22].

Затримки загоєння ран можуть бути спричинені супутніми захворюваннями (цукровий діабет, хронічні периферійні васкулопатії і імунологічні захворювання), що призводить до порушення відповідних процесів метаболізму та підвищення токсичних речовин у рані або розвитку інфекційних захворювань, що підтримують запальні процеси в рані. Саме усунення чи зменшення дії цих факторів, ефективна боротьба з патогенними мікроорганізмами у рані сприяє швидкому її загоєнню та покращанню стану пацієнта [2, 5, 20].

Враховуючи вищенаведені дані, слід сказати, що нанотехнології у медицині та поєднанні зі знаннями на клітинному й субклітинному рівні впливають на фактори, що уповільнюють загоєння ран, тим самим відкривають широкі можливості для поліпшення догляду за раною та процесами її загоєння. Наночастки можуть не тільки прискорити загоєння ран, вбиваючи бактерії, але й прискорити ангиогенез і відновлення тканин.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення унікальних характеристик та властивостей наночастинок дозволить розробити нові надсучасні технології у медицині.

2. Створення нових антисептичних лікувальних засобів комплексної місцевої дії суттєво покращить профілактику та лікування інфікованих ран у хірургії.

3. Вивчення та застосування нанооксиду цинку у препаратах багатонаправленої місцевої дії дозволить забезпечити високоефективну боротьбу з патогенними мікроорганізмами у рані.

4. Комплексне експериментальне вивчення властивостей наночастинок та впровадження їх у лікування гнійних ран є важливим та пріоритетним завданням сучасної хірургії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Велігоцький М.М. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами / М.М. Велігоцький, І.С. Бугаков // Укр. журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 22-23.
2. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біохім. журнал. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122-129.
3. Штанюк Є.А. Етіологія гнійно-запальних захворювань, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами в інфекційній лікарні / Є.А. Штанюк, О.М. Остапенко, В.В. Мінухін // Теоретична і експерим. медицина. – 2011. - № 4 (53). – С. 9-12.
4. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against *Escherichia coli* O157:H7. / Y. Liu, L. He, A. Mustapha, H. Li [et al.] // *J.Appl.Microbiol.* – 2009. – Vol. 107. – P. 1193–1201.
5. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms / N. Jones, R. Binata, T. Koodali [et al.] // *FEMS Microbiol Lett.* – 2008. – Vol. 279. – P. 71–76.
6. Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for *Escherichia coli* physico-chemical insight of the cytotoxicity-mechanism / A. Thill, O. Zeyons, O. Spalla, F. Chauvat [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 6151–6156.
7. Dastjerdi R. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties / R. Dastjerdi, M. Montazer // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2010. – Vol. 79. – P. 5–18.
8. Hierarchical shelled ZnO structures made of bunched nanowire arrays / P. Jiang, J.J. Zhou, H.F. Fang, C.Y. Wang [et al.] // *Adv. Funct. Mater.* – 2007. – N17. – P. 1303–1310.
9. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (zno nanofluids) / L.L. Zhang, Y.H. Jiang, Y.L. Ding, M. Povey [et al.] // *J. Nanopart. Res.* – 2007. – Vol. 9. – P. 479–489.
10. Jiang W. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles / W. Jiang, H. Mashayekhi, B. Xing // *Environ.Pollut.* – 2009. – Vol. 157. – P. 1619–1625.
11. Martínez F.E. Structure and properties of Zn-Al-Cu alloy reinforced with alumina particles / F.E. Martínez, J. Negrete, V.G. Torres // *Mater. Des.* – 2003. – Vol. 24. – P. 281-286.
12. Modifying of cotton fabric surface with nano-ZnO multilayer films by layer-by-layer deposition method / S.S. Uğur, M. Sarıışık, A.H. Aktaş, M.C. Uçar [et al.] // *Nanoscale Res. Lett.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1204–1210.
13. Perturbational profiling of nanomaterial biologic activity / S.Y. Shaw, E.C. Westly, M.J. Pittet, A. Subramanian // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105. – P. 7387–7392.
14. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems / K.M. Reddy, K. Feris, J. Bell, D.G. Wingett [et al.] // *Appl. Phys. Lett.* – 2007. – Vol. 90. – P. 2139021–2139023.
15. Stoimenov P.K. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents / P.K. Stoimenov // *Langmuir.* – 2002. – N18. – P. 6679-6686.
16. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles / F.M. Gutierrez, P.L. Olive, A. Banuelos [et al.] // *Nanomedicine.* – 2010. - N6. – P. 681-688.
17. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models / P.V. Asharani, Y.L. Wu, Z. Gong, S. Vallyaveetil // *Nanotechnology.* – 2008. – N19. – P. 255102-255110.
18. Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria / Z. Huang, X. Zheng, D. Yan [et al.] // *Langmuir.* – 2008. – Vol. 24, N 8. – P. 4140–4144.
19. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium / R. Brayner, R. Ferrari-Iliou, N. Brivois, S. Djediat [et al.] // *Nano Lett.* – 2006. – N 6. – P. 866–870.
20. Yamamoto O. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide / O. Yamamoto // *Int. J. Inorg. Mater.* – 2001 – N 3. – P. 643–646.
21. Zhou J. Dissolving behavior and stability of ZnO wires in biofluids: a study on biodegradability and biocompatibility of ZnO nanostructures / J. Zhou, N. Xu, Z.L. Wang // *Adv. Mater.* – 2006. – N18. – P. 2432–2435.
22. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by *E. Coli* / M. Roselli, A. Finamore, I. Garaguso [et al.] // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – P. 4077–4082.

REFERENCES

1. Veligoc'kyj MM, Bugakov IJe. [Modern methods in the treatment of patients with purulent wound healing]. *Ukrai'ns'kyj Zhurnal Hirurgii'*. 2009;1:22-23. Ukrainian.
2. Chekman IS. [Nanoparticles: Properties and prospects of use]. *Ukr. biohim. zhurn.* 2009.81(1):122-9. Ukrainian.
3. Shtanjuk JeA, Ostapenko OM, Minuhin VV. [The etiology of inflammatory diseases caused by opportunistic microorganisms in the infectious diseases hospital]. *Teoretichna i eksperymental'na medycyna.* 2011;4(53):9-12. Ukrainian.
4. Liu Y, He L, Mustapha A, Li H, Hu ZQ. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against *Escherichia coli* O157:H7. *J. Appl. Microbiol.* 2009;107:1193–201.
5. Jones N, Binata R, Koodali T. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;279:71–6.
6. Thill A, Zeyons O, Spalla O, Chauvat F. Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for *Escherichia coli* physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism. *Environ. Sci. Technol.* 2006;40:6151–6.

7. Dastjerdi R, Montazer M. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2010;79(1):5–18.
8. Jiang P, Zhou JJ, Fang HF, Wang CY, Wang ZL, Xie SS. Hierarchical shelled ZnO structures made of bunched nanowire arrays. *Adv. Funct. Mater.* 2007;17:1303–10.
9. Zhang LL, Jiang YH, Ding YL, Povey M, York D. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (zno nanofluids). *J. Nanopart. Res.* 2007;9:479–89.
10. Jiang W, Mashayekhi H, Xing B. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles. *Environ. Pollut.* 2009;157:1619–25.
11. Martínez FE, Negrete J, Torres VG. Structure and properties of Zn-Al-Cu alloy reinforced with alumina particles. *Mater Des.* 2003;24:281–6.
12. Uğur SS, Sarıışık M, Aktaş AH, Uçar MC, Erden E. Modifying of cotton fabric surface with nano-ZnO multilayer films by layer-by-layer deposition method. *Nanoscale Res. Lett.* 2010;5:1204–10.
13. Shaw SY, Westly EC, Pittet MJ, Subramanian A. Perturbational profiling of nanomaterial biologic activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:7387–92.
14. Reddy KM, Feris K, Bell J, Wingett DG, Hanley C, Punnoose A. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems. *Appl. Phys. Lett.* 2007;90:2139021–3 (213902).
15. Stoimenov PK. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. *Langmuir.* 2002;18:6679–86.
16. Gutierrez FM, Olive PL, Banuelos A. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles. *Nanomedicine.* 2010;6:681–8.
17. Asharani PV, Wu YL, Gong Z, Valiyaveetil S. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models. *Nanotechnology.* 2008;19:255102–10.
18. Huang Z, Zheng X, Yan D. Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria. *Langmuir.* 2008;24(8):4140–4.
19. Brayner R, Ferarri-Iliou R, Brivois N, Djediat S, Benedetti MF, Fiévet F. Toxicological impact studies based on Escherichia coli bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. *Nano Lett.* 2006;6: 866–70.
20. Yamamoto O. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide. *Int. J. Inorg. Mater.* 2001;3:643–6.
21. Zhou J, Xu N, Wang ZL. Dissolving behavior and stability of ZnO wires in biofluids: a study on biodegradability and biocompatibility of ZnO nanostructures. *Adv. Mater.* 2006;18:2432–5.
22. Roselli M, Finamore A, Garaguso I, Britti MS, Mengheri E. Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by Escherichia coli. *J. Nutr.* 2003;133(12):4077–82.

Стаття надійшла до редакції
12.08.2014



УДК 616-093:579.264:579.852.1:579.861

Д.О. Степанський

АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ АУТОСИМБІОНТІВ *A. VIRIDANS*, *B. SUBTILIS* ТА ЇХ ПРОБІОТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ДО УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології
(зав. - к. мед. н., доц. Д.О. Степанський)
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ 49000, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Microbiology, virology, immunology and epidemiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: sd801@yandex.ru

Ключові слова: аутосимбіонти, антагоністична активність, аерококи

Key words: *autosymbionts, antagonist activity, Aerococcus*

Реферат. Антагонистическая активность аутосимбионтов *A. viridans*, *B. subtilis* и их пробиотической ассоциации к условно-патогенной микрофлоре. Степанский Д.А. В работе представлены данные изучения антагонистических свойств биоассоциантов *A. viridans* и штамма *B. subtilis* 3 по отношению к патогенной и

условно-патогенной микрофлоре, выделенной из рото- и носоглотки детей, которые были в контакте с больными туберкулезом органов дыхания (МБТ +). Показана выраженная антагонистическая активность аутосимбионтов *A. viridans* в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Общая антагонистическая активность *A. viridans* (к) № 1 и *B. subtilis* 3 в отношении к различным штаммам тест-культур в 1,5-2 раза выше, чем антагонистическая активность *A. viridans* (к) № 1 и *B. subtilis* 3 отдельно. Полученные данные исследования показали возможность продолжения работы по разработке пробиотической ассоциации, содержащей в составе представителей нормальной микрофлоры биоассоциантов *A. viridans* и пробиотического штамма *B. subtilis* 3 с широким спектром антагонистической активности в отношении различных групп бактерий.

Abstract. Antagonistic activity of autosymbionts *A. viridans*, *B. subtilis* and their probiotic association to conditionally microflora. Stepansky D.A. In this research the data on examination of antagonist qualities of bioassociantes *A. viridans* and strain *B. subtilis* 3 towards pathogenic and opportunistic pathogenic microflora isolated from oropharynx and nasopharynx of children who were in contact with patients with pulmonary tuberculosis (МБТ +) are submitted. The expressed antagonist activity of autosymbionts *A. viridans* towards pathogenic and opportunistic pathogenic microflora was shown. Common antagonist activity of *A. viridans* (k) N 1 and *B. subtilis* 3 towards diverse strains of test-cultures is 1,5-2 times higher, than separate antagonist activity of *A. viridans* (k) №1 and *B. subtilis* 3. Received research data showed the possibility of continuing work on development of probiotic associations, that contain representatives of normal microflora - bioassociants *A. viridans* and probiotic strains *B. subtilis* 3 with broadspectrum of antagonist activity in relation to the various groups of bacterium.

Проблема туберкульозу та пошук нових підходів зниження ризику інфікування та захворюваності, особливо дітей, має велике медико-соціальне значення [11].

У науковій літературі ми не знайшли досліджень антагоністичної дії пробіотичних мікроорганізмів до патогенної (ПМ) та умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) ротоглотки та носа дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +).

Багатьма дослідниками встановлено важливу роль нормальної мікрофлори організму людини у підтримці його фізіологічного стану, забезпеченні гомеостазу і життєдіяльності. Найбільшу увагу як на оздоровчий засіб, на наш погляд, заслуговують пробіотики [10]. Особливе зацікавлення викликають «представники» нормальної мікрофлори людини – пробіотичні мікроорганізми *A. viridans*, які мають виражені антагоністичні властивості по відношенню до ПМ та УПМ [1, 2, 4, 9], і *B. subtilis*, які мають антагоністичну активність по відношенню до мікроорганізмів роду *Candida*.

Метою дослідження було вивчення антагоністичних властивостей біоасоціантів *A. viridans* та штаму *B. subtilis* 3 по відношенню до ПМФ та УПМФ, виділених з ротоглотки та носа дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +). Вибір штаму *B. subtilis* 3 був продиктований його доведеною антагоністичною дією щодо мікроорганізмів роду *Candida* [6, 12]. Ці властивості та інші біологічні особливості *B. subtilis* 3 визначили вивчення його антагоністичної активності окремо і в комплексі з симбіонтами роду *Aerococcus*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Предметом дослідження був стан мікрофлори ротоглотки та носа дітей віком 4-9 років дитячого протитуберкульозного санаторію № 5 Красногвардійського району м. Дніпропетровська у кількості 30 осіб, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +), та практично здорових дітей віком 12-13 років, 30 учнів середньої школи № 81 Бабушкінського району м. Дніпропетровська (контрольна група). Забір матеріалу для дослідження проводився згідно з існуючою методикою [8]. Для виділення мікрофлори використовувались щільні поживні середовища: 5 % кров'яний агар (КА), середовище Гарро, Чистовича, Ендо, Сабуро.

Засіяні чашки з КА, середовищами Гарро та Ендо інкубували 18-24 год. при 37°C, середовищем Чистовича – 24 год. при 37°C та 24 год. при 20-22°C, середовищем Сабуро – 18-24 год. при 37°C та 4 доби при 22°C. Ідентифікація культур проводилась згідно з чинними документами [8].

У результаті виділені культури були ідентифіковані: позначкою (к) у дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз (МБТ +) – *S. pyogenes* (к), *S. aureus* (к), *C. albicans* (к); позначкою (з) у здорових дітей – *S. pneumoniae* (з), *S. aureus* (з), *C. albicans* (з). Для вивчення відбирались культури ідентифіковані як *S. pyogenes*, чутливі до бацитрацину 0,04 ОД, *S. pneumoniae*, чутливі до оптохіну та позитивні у дезоксихолатному тесті.

Також було виділено 5 культур *A. viridans* (к) у дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +), та

5 культур *A. viridans* (з) у практично здорових дітей віком 12-13 років. Ідентифікацію штамів *A. viridans* проводили відповідно [7].

Методом відстроченого антагонізму вивчено вплив виділених штамів *A. viridans* на виділені культури *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* і *C. albicans* та музейного штаму *B. subtilis* 3. У якості контролю використовувався штам *A. viridans* № 167 та штам *B. subtilis* 3, отримані з музею кафедри мікробіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Для дослідження використовувався поживний агар, виготовлений на грибному бульйоні (вміст амінного азоту - 150 мг%) [3]. На агар засівали штрихом завись добових культур *A. viridans* (2×10^8 мікробних тіл на 1 мл). Засів проводився по діаметру чашки Петрі. Посіви інкубували 18-24 год. при 37°C. Після інкубації до культур *A. viridans*, які виростили на чашках, перпендикулярно штрихом підсівали петлею того ж діаметру завись (2×10 мікробних тіл на 1 мл) добової культури штамів, що вивчались, у двох повторях. Посіви інкубували 18-24 год. при 37°C.

Облік результатів дослідження проводили шляхом вимірювання зон пригнічення росту від краю штриха *A. viridans* до початку росту представника УПМФ в міліметрах [5].

Для статистичного аналізу використовували пакет прикладних програм Statistica v6.1®. Кількісні ознаки представлені у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ($M \pm m$). Для порівняння застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F), критерій Стьюдента (t) або критерій Манна-Уїтні (для малих вибірок). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З носу та ротоглотки дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ+), було виділено 16 культур, представників УПМ: *S. pyogenes* – 4, *S. aureus* – 11, *C. albicans* – 1. У здорових дітей виділено 18 культур: *S. pneumoniae* – 6, *S. aureus* – 11, *C. albicans* – 1.

Вплив антагоністичної дії *A. viridans* на виділені штами УПМ у контактних дітей представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Антагоністична активність аутосимбіонтів *A. viridans* до досліджуваних штамів УПМ, виділених у контактних дітей ($M \pm m$)

Найменування культури	n	Середнє значення зон пригнічення росту (мм) УПМ симбіонтами <i>A. viridans</i> , виділених у:									
		контактних дітей					здорових дітей				
		1(к)	2(к)	3(к)	4(к)	5(к)	6(з)	7(з)	8(з)	9(з)	10(з)
<i>S. aureus</i> (к)	11	9,0 ±1	11,1 ±2,1	9,6 ±1,2	11,8 ±1,3	12,4 ±1,3	7,5 ±1,5	6,3 ±0,8	5,6 ±0,8	5,2 ±0,6	5,9 ±0,4
	55	F=1,02 (p=0,407); у середньому (10,78±0,66)					F=0,96 (p=0,439); у середньому (6,10±0,42) *				
<i>S. pyogenes</i> (к)	4	9,0±1	10,8 ±1,1	8,9 ±1,2	8,7 ±0,9	9,7 ±1	6,3 ±0,8	6,2 ±1	4,9 ±1,1	5,7 ±0,6	4,9 ±0,5
	20	F=0,68 (p=0,620); у середньому (9,42±0,50)					F=0,67 (p=0,626); у середньому (5,59±0,40) *				
<i>C. albicans</i> (к)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітки: n – кількість вивчених штамів УПМ; * – $p < 0,001$ порівняно з групою контактних дітей.

Дані таблиці свідчать, що симбіонти *A. viridans*, виділені від дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +), мають більшу антагоністичну активність до штамів *S. aureus* і *S. pyogenes* (в серед-

ньому в 1,7-1,8 разу), виділених від контактних дітей, ніж штами *A. viridans*, виділені від здорових дітей ($p < 0,001$). При цьому вплив антагоністичної дії *A. viridans* на виділені штами УПМ всередині кожної з груп ідентичний

($p > 0,40$ при всіх порівняннях за дисперсійним аналізом ANOVA). Жодна з досліджених культур *A. viridans* не діяла антагоністично на культуру *C. albicans*.

Результати дослідження антагоністичної дії біоасоціантів *A. viridans* на УПМ і ПМ, виділені у здорових дітей, представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Антагоністична активність пробіотичних мікроорганізмів *A. viridans* до досліджуваних штамів УПМ, виділених у здорових дітей (M±m)

Найменування культури	n	Середні значення зон пригнічення росту (мм) УПМ симбіонтами <i>A. viridans</i> , виділених у:									
		контактних дітей					здорових дітей				
		1(к)	2(к)	3(к)	4(к)	5(к)	6(з)	7(з)	8(з)	9(з)	10(з)
<i>S. aureus</i> (з)	11	7,5 ±2,5	6,9 ±1,5	7,5 ±1,5	7,1 ±1,3	6,8 ±1,4	9,0 ±1,5	9,0 ±1,5	11,3 ±1,4	12,1 ±1,7	12,8 ±1,7
	55	F=0,04 (p=0,997); у середньому (7,16±0,71)					F=1,27 (p=0,295); у середньому (10,84±0,73) *				
<i>S. pneumoniae</i> (з)	6	7,5 ±1,5	5,6 ±0,9	6,1 ±1,1	6,3 ±0,9	7,5 ±1,5	10,1 ±2,1	9,6 ±1,3	12,1 ±2,1	12,0 ±1,7	11,5 ±1,8
	30	F=0,51 (p=0,733); у середньому (6,60±0,56)					F=0,39 (p=0,813); у середньому (11,06±0,84) *				
<i>C. albicans</i> (з)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітки: n – кількість вивчених штамів УПМ; * – $p < 0,001$ порівняно з групою контактних дітей.

Дані таблиці 2 свідчать, що симбіонти *A. viridans*, виділені від здорових дітей, мають більшу (в середньому в 1,5-1,7 разу) антагоністичну активність до штамів УПМ, виділених від цих дітей, ніж штами *A. viridans*, виділені від дітей, які були контактними з хворими на туберкульоз

органів дихання ($p < 0,001$), і не впливають на ріст мікроорганізмів роду *Candida*.

На рисунку 1 демонструються зони пригнічення росту УПМ, виділених від контактних і здорових дітей, аутосимбіонтом аерококів. Використано метод відстроченого антагонізму.

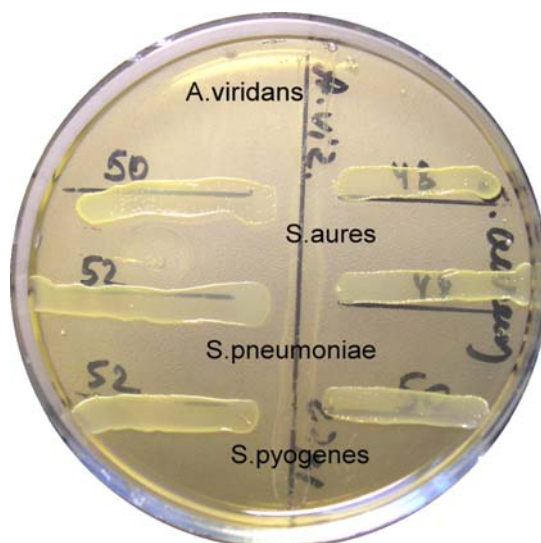


Рис. 1. Антагоністична активність аутосимбіонта *A. viridans* по відношенню до УПМ

У якості контролю визначалась антагоністична активність *A. viridans* 167 та *B.subtilis* 3 по відношенню до УПМ, виділених від контактних та здорових дітей (табл. 3).

Дані таблиці свідчать, що штам *A. viridans* № 167 має приблизно однакову антагоністичну дію до штамів УПМ, виділених від дітей, які

були контактними з хворими на туберкульоз органів дихання (МБТ +), і до штамів УПМ, виділених від здорових дітей ($p > 0,05$). Водночас, штам *B. subtilis* 3, пригнічуючи ріст штамів УПМ, має антагоністичні властивості по відношенню до *C. albicans*.

Таблиця 3

Антагоністична активність пробіотичних мікроорганізмів *A. viridans* № 167 та *B.subtilis* 3 до досліджуваних штамів УПМ, виділених у контактних та здорових дітей (М±m)

Найменування культури	Кількість вивчених штамів УПМ	Середнє значення зон пригнічення росту (мм) УПМ штамом <i>A.viridans</i> 167 у:	
		контактних дітей	здорових дітей
<i>S. aureus</i>	22	5,0 ± 1	5,5 ± 0,5
<i>S. pneumoniae</i>	6	-	4,5 ± 0,5
<i>S. pyogenes</i>	4	4,7 ± 1	-
<i>C. albicans</i>	2	0	0
Середнє значення зон пригнічення росту (мм) УПМ штамом <i>B.subtilis</i> 3			
<i>S. aureus</i>	22	6,7 ± 1,3	5,6 ± 1,4
<i>S. pneumoniae</i>	6	-	5,4 ± 1,4
<i>S. pyogenes</i>	4	4,7 ± 1,5	-
<i>C. albicans</i>	2	6,6 ± 1,1	5,7 ± 0,7

Примітки: «-» - дослідження не проводились; при всіх порівняннях між групами дітей $p > 0,05$.

На рисунку 2 видно зони пригнічення росту УПМ штамом *B. subtilis* 3.

Отримані дані зумовили проведення експериментів зі створення біоасоціації виділених аерококів з *B. subtilis* 3 і вивчення антагоністичної активності цього пробіотичного комплексу

по відношенню до УПМ. Для цього був відібраний біоасоціант *A. viridans* (κ) № 1. З добових культур *A. viridans* (κ) № 1 і *B. subtilis* 3 готувалась суміш (10^8 клітин аерококів біоасоціантів та 10^9 клітин бацил).

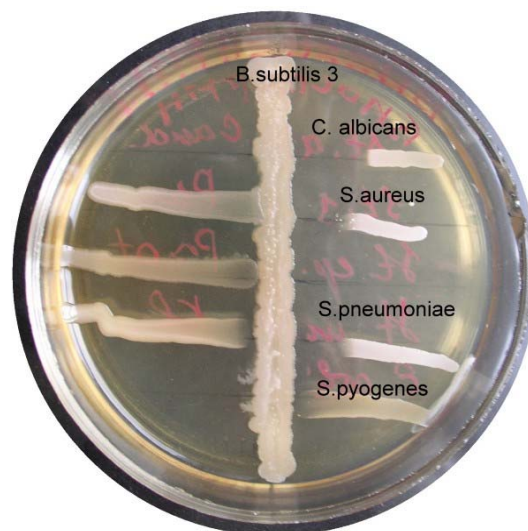


Рис. 2. Пригнічення росту УПМ штамом *B. subtilis* 3

Вивчався спільний антагонізм *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 на різних середовищах (м'ясо-пептонному агарі, грибному агарі та з додаванням до грибного агару 1% глюкози та KJ). Аналіз результатів експерименту показав, що при підсіюванні у різні строки інкубації *A. viridans* (κ) №1 до *B. subtilis* 3 та *B. subtilis* 3 до *A. viridans* (κ) №1 на м'ясо-пептонному агарі спільного антагонізму не виявлено. При дослідженні спільного антагонізму *A. viridans* і *B. subtilis* на інших живильних середовищах (грибний агар і грибний агар з добавками) після

24 та 48 годин інкубації антагонізм не спостерігався.

За результатами досліджень спільної антагоністичної активності аутосимбіонта *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 до різних представників умовно-патогенної мікрофлори встановлено, що спільна антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 до різних штамів тест-культур у 1,5-2 разу вище, ніж антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 окремо (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) (табл. 4, 5).

Таблиця 4

Антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 до музейних штамів тестових культур (M±m)

Штами тест-культур	Кількість вивчених штамів УПМ	Зони затримки росту (мм)		
		<i>A. viridans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. subtilis</i> + <i>A. viridans</i>
<i>S. aureus</i>	22	5,0 ± 1 ***	12±3 ***	28±2
<i>S. pneumoniae</i>	6	4,5 ± 0,5 ***	15±3 **	29±1
<i>S. pyogenes</i>	4	4,7 ± 1 **	12±3 *	23±3
<i>C. albicans</i>	2	0 **	8±1 *	24±2

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно зі спільною активністю *B. subtilis* + *A. viridans*.

З метою вивчення активності пробіотичного комплексу аерококів з бацилами по відношенню до УПМ були проведені експерименти з клінічними мікроорганізмами, виділеними від різ-

них груп хворих, які зберігаються у музеї бактеріальних культур кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «ДМА МОЗ України» (табл. 5).

Таблиця 5

Антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 до клінічних штамів тестових культур (M±m)

Штами тест-культур	Зона затримки росту (мм), n=10		
	<i>A. viridans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. subtilis</i> + <i>A. viridans</i>
<i>S. aureus</i> 6	9±4 **	10±3 **	26±2
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	8±3 ***	7±1 ***	27±1
<i>P. aeruginosa</i> 3	13±2 *	12±2 *	20±2
<i>P. vulgaris</i> 21	13±3 *	11±3 *	21±2
<i>K. ozaenae</i> 390	14±2 **	12±3 **	22±1
<i>C. freundii</i> 23	15±3 *	14±3 *	25±2
<i>E. coli</i> 3	11±1 ***	12±2 ***	24±1
<i>C. albicans</i> 690	0 ***	10±2 **	23±3

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно зі спільною активністю *B. subtilis* + *A. viridans*.

Виходячи з даних таблиці 5, можна припустити, що спільна антагоністична активність *A. viridans* (κ) 1 і *B. subtilis* 3 проявляється більше по відношенню до *C. albicans* 690, *S. epidermidis* ATCC 14990 *S. aureus* 6, *E. coli* 3 та *K. ozaenae* 390.

Дані дослідження висвітили можливість продовження роботи з розробки пробіотичної асоціації, що містить у складі представників нормальної мікрофлори – біоасоціантів *A. viridans* і пробіотичного штаму *B. subtilis* 3 із широким спектром антагоністичної активності щодо різних груп бактерій.

ВИСНОВКИ

1. Пригнічувальна дія аутосимбіонтів *A. viridans* на умовно-патогенну мікрофлору, виділену від контактних дітей, достовірно більше активності штамів *A. viridans*, виділених від здорових дітей.

2. Аутосимбіонти *A. viridans*, виділені від здорових дітей, значніше пригнічують умовно-патогенну мікрофлору, виділену від здорових дітей.

3. Спільна антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 до різних штамів тест-культур у 1,5-2 рази вище, ніж антагоністична активність *A. viridans* (κ) №1 і *B. subtilis* 3 окремо.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А-бактерин в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов / Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, А.Ю. Волянский [и др.] Днепропетровск: Пороги, 2000. – 150 с.

2. Кременчуцкий Г.Н. Биологические особенности А-бактерина / Г.Н. Кременчуцкий // Медицинские перспективы. - 2001.- Т. 6, № 3. - С. 90-97

3. Кременчуцкий Г.М. Поживные среды для выявления N202, продуцируемой микроорганизмами / Г.М. Кременчуцкий // Актуальные вопросы инфекционной патологии. – Днепропетровск, 1983. - С. 18.

4. Кременчуцкий Г.Н. Роль микробиологии организма человека и принципы её коррекции / Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 230 с.

5. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М., 1990. – 52 с.

6. Леляк А.А. Антагонистический потенциал сибирских штаммов *Bacillus* spp. в отношении возбудителей болезней животных и растений / А.А. Леляк, М.В. Штерншис // Вестник Томск. гос. ун-та. Биология. – 2014. - № 1 (25). - С. 42–55.

7. Методи виділення та ідентифікації грам-позитивних каталазонегативних коків: метод. рекомендації / Г.Н. Кременчуцкий, Л.Г. Юргель, О.В. Шарун, Д.О. Степанський [та ін.]. – К., 2009. – 19 с.

8. Об унификации микробиологических методов исследования применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ: приказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985

9. Рыженко С.А. Новый пробиотик А-бактерин / С.А. Рыженко. – Днепропетровск: Пороги, 2001. – 252 с.

10. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children / S. Michail, F. Sylvester, G. Fuchs, R. Issenman // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. - Vol. 43, N 4. – P. 550–557.

11. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics / L.J. Abu-Raddad [et al.] // Proceedings National Acad. Science. – 2009. - Vol. 106, N 33. – P. 13980–13985.

12. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions / T.Stein // Mol. Microbiol. – 2005. – Vol. 56. – P. 845–857.

REFERENCES

1. Kremenchutskiy GN, Ryzhenko SA, Volyanskiy AYU. [A-bacterin in the treatment and prevention of inflammatory processes]. Dnepropetrovsk: Porogi. 2000;150. Russian.

2. Kremenchutskiy GN. [Biological features of A-bacterin]. *Medichni perspektivi*. 2001;6(3):90-97. Russian.

3. Kremenchuts'kiy GM. [Culture media for detection of N202, produced by microorganisms]. *Aktual'ni pitannya infektsiynoi patologii*. 1983;18. Ukrainian.

4. Kremenchutskiy GN, Ryzhenko SA, Val'chuk SI. [The role of micro ecology of the human body and the principles of correction]. Dnepropetrovsk: Porogi. 2003;230. Russian.

5. Lakin GF. [Biometrics]. M. 1990;52. Russian.

6. Lelyak AA, Shternshis MV. [Antagonistic potential of Siberian strains of *Bacillus* spp. against pathogens of animals and plants]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2014;1(25): 42–55. Russian.

7. Kremenchutskiy GN, Yurgel' LG, Sharun OV, Stepan'skiy DO. [Methods for isolation and identification of gram-positive catalase-negative cocci: guidelines]. K. 2009;19. Ukrainian.

8. About the unification of microbiological methods of research used in clinical-diagnostic laboratories of medical institutions: the Order of Ministry of health USSR № 535 from 22.04.1885. Russian.

9. Ryzhenko SA. [A new probiotic A-bacterin]. Dnepropetrovsk: Porogi. 2001;252. Russian.

10. Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;43(4):550-7.

11. Abu-Raddad LJ. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and

diagnostics. *Proceedings National Acad. Science.* 2009;106(33):13980-5.

12. Stein T. Bacillus subtilis antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Mol. Microbiol.* 2005;56:845-57.

Стаття надійшла до редакції
29.10.2014



УДК 591.147:546.221:616.127

А.В. Мельник

ВПЛИВ РІЗНОЇ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ САМОК ЩУРІВ ЕСТРАДИОЛОМ НА УТВОРЕННЯ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В МІОКАРДІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

кафедра біологічної та загальної хімії

(зав. – д. мед. н. Н.В. Заїчко)

вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University

Department of Biological and General Chemistry

Pirogov st., 56, Vinnitsa, 21018, Ukraine

e-mail: anderneting@gmail.com

Ключові слова: *гідроген сульфід, цистатіонін- γ -ліаза, кінетичні параметри, самки, естрадіол, міокард*

Key words: *hydrogen sulfide, cystathionine γ -lyase, kinetic parameters, female, estradiol, myocardium*

Реферат. Влияние разной насыщенности организма самок крыс эстрадиолом на образование гидроген сульфида в миокарде. Мельник А.В. Гидроген сульфид – сигнальная молекула, которая регулирует тонус сосудов и сократимость миокарда. На сегодня неизвестна роль эстрадиола на продукцию гидроген сульфида в сердечно-сосудистой системе крыс, что и стало целью нашего исследования. В работе оценено влияние эстрадиола на содержание гидроген сульфида, активность цистатионин- γ -лиазы и ее кинетические параметры – константу Михаэлиса (K_m) и максимальную скорость (V_{max}) в миокарде крыс. Опыты проведены на 45 белых нелинейных самках крыс. Дефицит половых гормонов создавали путем кастрации – овариэктомии. Заместительную гормонотерапию кастрированным животным проводили эстрадиолом. Показано, что продукция гидроген сульфида в миокарде определяется уровнем эстрадиола: кастрация самок вызывает достоверное уменьшение в миокарде содержания гидроген сульфида, активности цистатионин- γ -лиазы, максимальной скорости образования гидроген сульфида из цистеина при участии цистатионин- γ -лиазы, а также повышение константы Михаэлиса энзима по сравнению с контролем. Проведение заместительной гормонотерапии кастрированным самкам с помощью эстрадиола приближает уровень гидроген сульфида, активность цистатионин- γ -лиазы и кинетические параметры реакции десульфуривания цистеина при участии этого энзима в миокарде крыс до уровня в контрольной группе. Таким образом эстрадиол в сердечно-сосудистой системе самок крыс регулирует обмен гидроген сульфида, а именно повышает активность цистатионин- γ -лиазы и увеличивает ее средство к цистеину.

Abstract. Estradiol of various saturation and its influence on hydrogen sulfide formation in the myocardium of female rats. Melnik A.V. Hydrogen sulfide is signalling molecule that regulates vascular tone and myocardial contractility. Role of estradiol in hydrogen sulfide production in cardiovascular system of rats remains unclear and this becomes research objective. Effect of estradiol on hydrogen sulfide level, cystathionine- γ -lyase activity and its kinetic

parameters - Michaelis constant (Km) and maximum rate (Vmax) in rats' heart was estimated. Experiments were conducted on 45 white nonlinear female rats. Deficit of sex hormones level in females was modulated by castration - ovariectomy and hormone replacement therapy with estradiol. It is shown that the production of hydrogen sulfide in the myocardium is determined by the level of estradiol: castration of females causes a significant decrease in myocardial hydrogen sulfide content, cystathionine- γ -lyase activity, maximum rate of hydrogen sulfide formation from cysteine in participation of cystathionine- γ -lyase, as well as increase in Michaelis constant of this enzyme in comparison with the controls. Hormone replacement therapy with estradiol brings nearer hydrogen sulfide level, cystathionine- γ -lyase activity and kinetic parameters of cysteine desulfuration reaction in the rats' myocardium to the levels of the control group. Thus, estradiol is involved in regulation of hydrogen sulfide production in cardiovascular system of rats, namely it increases cystathionine- γ -lyase activity and its affinity to cysteine.

В останні роки накопичені численні клінічні, експериментальні та епідеміологічні дані, які засвідчують, що стать відіграє вагомий роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7]. Найбільш вразливими щодо ССЗ є жінки старшого й похилого віку, а між тим за прогнозами ВООЗ у найближчому майбутньому кожна друга жінка світу буде старше 45 років. Тому такої значущості набувають проблеми гендерної кардіології, адже відмінності у факторах ризику, клінічних проявах, діагностичних і лікувальних підходах для чоловіків та жінок є найбільш значущими саме при ССЗ [1].

Статеві відмінності поширеності кардіоваскулярної патології значною мірою пов'язані з різними біологічними ефектами тестостерону та естрогенів. Як відомо, вплив статевих гормонів на організм і серцево-судинну систему зокрема реалізується через геномні та негеномні механізми [11]. До негеномних ефектів можна віднести пряму дію статевих гормонів на судини і продукцію ними вазорегуляторних молекул. Естрогени посилюють утворення вазодилататорів, зокрема простагліцинів, але гальмують продукцію констрикторних молекул – ендотеліну-1, лейкотрієнів, катехоламінів.

Останнім часом увагу науковців привертає біологічно-активна речовина гідроген сульфід (H_2S), яка синтезується в серцево-судинній системі в достатніх кількостях і активно бере участь у регуляції судинного тону та скоротливості міокарда [8]. Основним джерелом її синтезу в серці та судинах є реакція десульфурування цистеїну за участі ензиму цистатіонін- γ -ліази. Однак на сьогодні залишається нез'ясованою причетність статевих гормонів, зокрема естрадіолу, до регуляції продукції H_2S в серцево-судинній системі.

Метою дослідження було оцінити вплив естрадіолу на вміст H_2S , активність ЦГЛ та її кінетичні параметри (Km, Vmax) в міокарді щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проведені на 45 білих нелінійних самках щурів (*Rattus norvegicus*). Всі тварини

перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Експериментальну модуляцію вмісту естрадіолу в організмі щурів виконували за допомогою кастрації тварин (оваріектомія) під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом через серединний розтин передньої черевної стінки згідно із загальноприйнятими методиками. Дослідження проводились через 21 день після кастрації [5, 12]. Контрольним тваринам виконували розтин передньої черевної стінки з наступним пошаровим зашиванням рани («псевдоперевані»).

Замісну гормонотерапію у самок кастрованих щурів відтворювали введенням естрадіолу гемігідрату («Естримакс», АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів [4, 10]. Ефект замісної терапії оцінювали за рівнем статевих гормонів у сироватці крові, а у самок ще й за допомогою вагінальних мазків.

Вміст естрадіолу в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) відповідно до інструкцій фірм-виробників.

Вміст H_2S визначали за методикою [6]. Міокард промивали холодним 1,15% розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв., в супернатанті визначали вміст H_2S спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном за наявності $FeCl_3$. Всі маніпуляції

проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Eppendorf (для попередження втрат H₂S).

Для інших досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 М сахарози, 0,01 М Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв. (тефлон-скло), центрифугували 30 хв. при 600 g при температурі 4-6°C, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Активність цистатіонін-γ-ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніону [3].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки (M±m). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при p<0,05. Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції

Пірсона (r) [2]. Розрахунки проводили на персональному комп'ютері в пакеті «STATISTIKA 5,5'' (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що різна насиченість організму самок естрадіолом має значний вплив на обмін H₂S в міокарді (табл. 1). Так, кастрація самок спричиняла достовірне зниження активності ЦГЛ на 25,6% та вмісту H₂S на 19,4% в міокарді щурів, порівняно з контрольною групою. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам практично повністю нормалізує метаболізм H₂S в міокарді щурів. Введення естрадіолу оварієктомованим самкам викликає зростання активності ЦГЛ та вмісту H₂S відповідно на 16,0 та 15,3%, порівняно з кастрованими тваринами. Проведений кореляційний аналіз показав, що між рівнем естрадіолу в плазмі крові та вмістом H₂S й активністю ЦГЛ в міокарді існують достовірні прямі зв'язки.

Таблиця 1

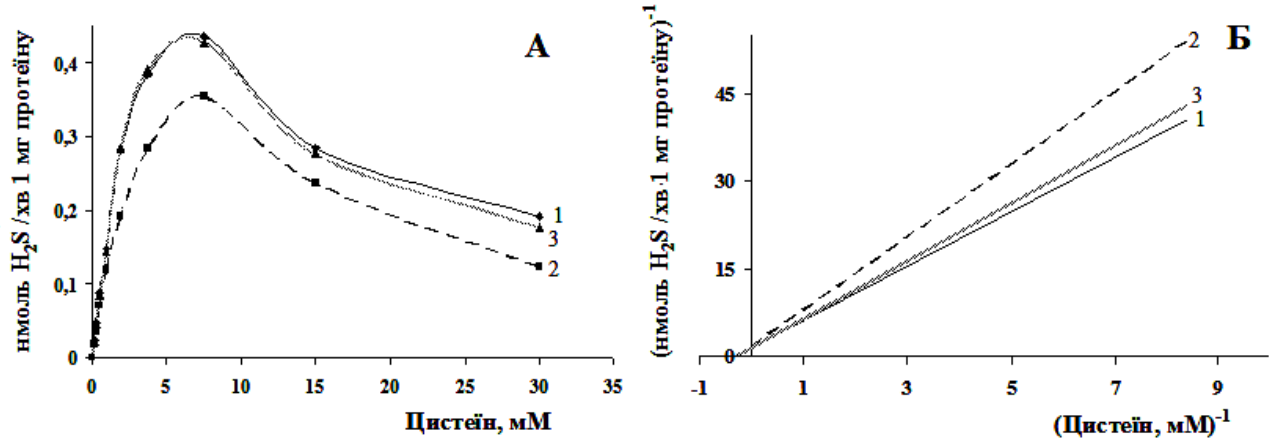
Вплив кастрації самок щурів та замісної гормонотерапії естрадіолом на активність ЦГЛ та вміст H₂S в міокарді (M±m, n=30)

Групи тварин	ЦГЛ, нмоль H ₂ S / хв·мг протеїну	H ₂ S, нмоль /мг протеїну
Псевдооперовані самки	0,378 ±0,013	3,11±0,10
Кастрація	0,301±0,008*	2,60±0,08*
Кастрація + ЗГТ	0,358 ±0,011#	3,07±0,06#
Кореляція з рівнем естрадіолу (n=30)		
	+0,51 °	+0,45°

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно псевдооперованих самок щурів; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно кастрованих самок щурів; ° - достовірність кореляцій (p<0,05) з рівнем естрадіолу.

У подальшому ми оцінили вплив естрадіолу на кінетичні параметри реакції десульфурування цистеїну за участі ЦГЛ в міокарді щурів (рис.). Показано, що в міокарді самок за низьких концентрацій цистеїну (0,12-0,95мМ) реєструвалась пряма залежність зі швидкістю ензиматичної реакції (вона знаходилась у діапазоні 0,025-0,148 нмоль H₂S / хв·мг протеїну). За умов подальшого збільшення концентрації цистеїну темпи приросту швидкості реакції зменшувались і при вмісті цистеїну 7,5 мМ крива виходила на плато. Зростання кількості цистеїну вище 7,5 мМ супроводжувалось явищем субстратного інгібування, тобто зменшенням активності реакції, каталізованої ЦГЛ. За умов гонадектомії самок відзначалось змішування кінетичної кривої в

прямих координатах праворуч, а кривої в координатах Лайнуівера-Берка – ліворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне збільшення Km за цистеїном (на 23,8%) та зменшення Vmax (на 16,4%) реакції утворення H₂S, каталізованої ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі щурів, а кінетичні параметри (Km та Vmax) статистично вірогідно не відрізнялись від псевдооперованих самок щурів. Кореляційний аналіз показав існування значних за силою зв'язків між рівнем естрадіолу в плазмі крові та Km (обернений за направленістю) й Vmax реакції утворення H₂S за участі ЦГЛ (прямий за направленістю).



1. - псевдооперовані самки; 2 - кастровані самки; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ естрадіолом

Кінетика утворення H₂S з цистеїну за участі ЦГЛ в міокарді самок щурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнуівера-Берка (Б)

Таким чином, жіночі статеві гормони є одним з визначальних чинників регуляції метаболізму H₂S в міокарді щурів. За умов дефіциту естрадіолу (кастрація самок), реєструється зниження рівня H₂S та зменшення активності ЦГЛ порів-

няно з відповідною групою контролю. Проведення ЗГТ кастрованим тваринам естрадіолом сприяє відновленню метаболізму H₂S в міокарді щурів до рівня контрольних тварин.

Таблиця 2

Вплив кастрації самок щурів та замісної гормонотерапії естрадіолом на кінетичні параметри ЦГЛ в міокарді (M±m, n=5)

Групи тварин	Km, мМ	Vmax, нмоль H ₂ S / хв·мг протеїну
Псевдооперовані самки	2,40±0,03	0,596±0,003
Кастрація	2,97 ±0,05*	0,498 ±0,004*
Кастрація + ЗГТ	2,37±0,02#	0,592±0,005#
Кореляція з рівнем естрадіолу (n=15)		
	-0,68°	+0,61°

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно псевдооперованих самок щурів; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно кастрованих самок щурів; ° - достовірність кореляцій (p<0,05) з рівнем естрадіолу.

Різна насиченість організму щурів естрадіолом не лише впливає на активність синтезу H₂S в міокарді щурів, а й змінює кінетичні параметри ензиматичної реакції, каталізованої ЦГЛ. Оваріектомія самок спричиняє вірогідне зниження спорідненості ЦГЛ до цистеїну (достовірно зростає Km) та Vmax. Замісне введення статевих гормонів кастрованим тваринам забезпечує відновлення в міокарді самок кінетичних параметрів ензиматичної реакції за участі ЦГЛ до рівня тварин без змін гормонального статусу.

Виникає питання щодо молекулярних механізмів, інтегрованих у регуляторний вплив жіночих статевих гормонів на метаболізм H₂S в

міокарді. Відомо, що естрогени мають антиоксидантні властивості, тому, ймовірно, накопичення вільних радикалів, за умови дефіциту естрадіолу, створює умови для ковалентної модифікації активного центру ензиму ЦГЛ та зміни його просторової будови. Можливо, за цих умов надлишок активних форм кисню викликає окисну деградацію H₂S до сульфідів та сульфатів [13]. Останім часом показано, що утворення H₂S активується під впливом нітроген монооксиду (NO), синтез якого потенціюється естрадіолом [9, 13]. Тому на тлі дефіциту естрадіолу зменшується продукція NO, що супроводжується зниженням активності ЦГЛ та синтезу H₂S. Не виключено також, що одним із ймовірних

механізмів впливу статевих гормонів на продукцію H_2S є їх здатність модулювати експресію генів, які відповідальні за синтез білка-ензиму ЦГЛ. Однак остаточні молекулярні механізми регуляторного впливу естрадіолу на обмін H_2S залишається нез'ясованим.

ВИСНОВКИ

1. Гонадектомія самок супроводжується достовірним зниженням активності цистатіонін- γ -ліази (на 25,6%, $p < 0,05$), вмісту H_2S (на 19,4%,

$p < 0,05$), спорідненості цистатіонін- γ -ліази до цистеїну (на 23,8%, $p < 0,05$) та максимальної швидкості утворення H_2S (на 16,4%, $p < 0,05$) в міокарді щурів.

2. Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом кастрованим самкам наближає продукцію H_2S та кінетичні параметри цистатіонін- γ -ліази в міокарді до рівня тварин без змін гормонального статусу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барна О.М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмію у жінок / О.М. Барна // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – Т. 4, № 7. – С. 14–18.

2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.

3. Ольховський О.С. Вікові відмінності продукції гідроген сульфїду в серці та аорті щурів / О.С. Ольховський, А.В. Мельник, Н.В. Заїчко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11. – С. 133-137.

4. Ali B. H. Sex Ddifference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B.H. Ali, T.H. Ben Ismail, A.A. Basir // Indian J. Pharmacology. – 2001. – Vol. 33. – P. 369-373.

5. Aloisi A.M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 1007. – P. 232-237.

6. Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wiliński, J. Wiliński, E. Somogyi, J. Piotrowska [et al.] // Pharmacol Rep. – 2011. – Vol. 63, N 5. – P. 1243-1247.

7. Endothelin, sex and hypertension / R.C. Tostes, Z.B. Fortes, G.E. Callera [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2008. – Vol. 114, N 2. – P. 85-97.

8. Gadalla M.M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M.M. Gadalla, S.H. Snyder // J. Neurochem. – 2010. – Vol. 113. – P. 14-26.

9. Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / B.B. McGuire, R.W. Watson, F. Pérez-Barriocanal [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2007. – Vol. 30, N 2. – P.67-80.

10. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M. Yuzurihara, Y. Ikarashi, M. Noguchi, Y. Kase // Urology. – 2003. – Vol. 62, N 5. – P. 947-951.

11. Key role of estrogens and endothelial estrogen receptor α in blood flow-mediated remodeling of resistance arteries / K. Tarhouni, A.L. Guihot, M.L. Freidja [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 605-611.

12. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S.A. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V.V. Khole // Reproduction. – 2003. – Vol. 125, N 4. – P. 3495-3507.

13. Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A. Stein, Sh.M. Bailey // Redox Biology – 2013. – N 1. – P.32-39.

REFERENCES

1. Barna OM. Gender cardiology. [Projection on arrhythmias in women Medical aspects of women's health]. 2007;4(7):14-18. Ukrainian.

2. Gubler EV. [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. Medical. 1978;294. Russian.

3. Olhovskiy AS, Melnik AV, Zaichko NV. [Age-related differences in production of hydrogen sulfide in heart and aorta of rats]. Actual problems of modern medicine. 2011;4:133-7. Ukrainian.

4. Ali BH, Ben Ismail TH, Basir AA. Sex Ddifference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal repla-

cement therapy. Indian Journal of Pharmacology. 2001;33:369-73.

5. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003;1007:232-7.

6. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Piotrowska J, Góralaska M. Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice. Pharmacol Rep. 2011;63(5):1243-47.

7. Tostes RC, Fortes ZB, Callera GE, et al. Endothelin, sex and hypertension. Clin. Sci. (Lond). 2008;114(2):85–97.

8. Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *Neurochem.* 2010;113:14-26.

9. McGuire BB, Watson RW, Pérez-Barriocanal F, et al. Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(2):67-80.

10. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology.* 2003;62(5):947-51.

11. Tarhouni K, Guihot AL, Freidja ML, et al. Key role of estrogens and endothelial estrogen receptor α in blood flow-mediated remodeling of resistance arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):605-11.

12. Joshi SA, Shaikh S, Ranpura S, Khole VV. Post-natal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction.* 2003;125(4):3495-507.

13. Stein A, Bailey ShM. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Redox Biology.* 2013;1:32-39.

Стаття надійшла до редакції
11.09.2014



УДК 616.728.2-021.4-002.4-089.843:65.012.123

**А.Е. Лоскутов,
А.Е. Олейник,
А.В. Алтанец,
Е.А. Ковбаса**

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ВЕРТЛУЖНОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра травматологии и ортопедии
(зав. – член-корр. НАМНУ, д. мед. н., проф. А.Е. Лоскутов)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина,
SE "Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Traumatology and Orthopedics
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, рентгеноморфометрия, вертлужная впадина, алгоритм

Key words: femoral head aseptic necrosis, roentgenmorphometry, acetabulum, algorithm

Реферат. Алгоритм выбору ацетабулярного компонента эндопротеза кульшового суглоба у больных на асептический некроз головки стегновой кістки. Лоскутов О.Є., Олейник О.Є., Алтанец О.В., Ковбаса О.О. У роботі проведений порівняльний рентген-морфометричний аналіз формування деформації кульшової западини при асептичному некрозі головки стегнової кістки (АНГСК) з метою визначення критеріїв, що зумовлюють вибір виду ацетабулярного компонента эндопротеза кульшового суглоба. Проаналізовано рентгенограми 234 кульшових суглобів хворих на АНГСК, що були виконані в прямій проекції. Залежно від стадії процесу рентгенограми поділені на 3 групи: II стадія – 18; III стадія – 84; IV стадія – 132 рентгенограми відповідно. При аналізі кульшової западини (КЗ) оцінювали такі показники: коефіцієнт сферичності α ($\alpha = r/d$), коефіцієнт пропорційності β ($\beta = n/r$), коефіцієнт відповідності γ ($\gamma = h/r$), де r - радіус КЗ, d - діаметр КЗ, n - товщина дна КЗ, h - висота «шапки Наполеона». Крім того визначали наявність основних трабекулярних структур надацетабулярної зони (А, В, С). Грунтуючись на виявлених тенденціях зміни вищезазначених показників при АНГСК, було запропоновано бальну систему оцінки кожного з критеріїв. Визначені критерії першого порядку, які характеризують стан КЗ та надацетабулярної зони. Крім цього, були враховані індивідуальні фактори пацієнта (стать, вік), які значною мірою зумовлюють стабільність эндопротеза у віддаленому післяопераційному періоді та віднесені до критеріїв другого порядку. На основі послідовності оцінки критеріїв першого та другого порядку був розроблений алгоритм вибору виду ацетабулярного компонента эндопротеза кульшового суглоба, що імплантується. Таким чином, розроблена система вибору ацетабулярного компонента тотального эндопротеза кульшового суглоба враховує особливості розвитку деформації кульшової западини, що формується при пізніх стадіях АНГСК, а також оцінює спроможність надацетабулярної зони сприймати навантаження. Крім того, беруться до уваги загальні дані пацієнта на момент імплантації (стать, вік), які характеризують вірогідність зниження міцнісних характеристик кісткової тканини у віддаленому періоді та, відповідно, ризик розвитку асептичної нестабільності ацетабулярного компонента эндопротеза.

Abstract. Algorithm of selection of acetabular component of hip joint endoprosthesis in patients with femoral head aseptic necrosis. Loskutov A.Ye., Olejnik A.Ye., Altanets A.V., Kovbasa Ye.A. The article represents a comparative roentgenmorphometric analysis of hip joint deformation development in femoral head aseptic necrosis (FHAN) that was done to identify criteria which determine the selection of the acetabular component of the total hip joint endoprosthesis. There were analysed 234 hip joint radiograms of patients with FHAN performed in anterior-posterior plane. Radiograms were subdivided into 3 groups concerning staging of the process: stage II – 18 radiograms, stage III – 84 radiograms, stage IV – 132 radiograms. Analyzing the acetabular retraction (AR) following indices were assessed: sphericity coefficient α ($\alpha = r/d$), proportionality coefficient β ($\beta = n/r$), compliance coefficient γ ($\gamma = h/r$), where r – radius of the acetabulum, n – thickness of the acetabular bottom, h – height of the “Napoleon’s hat”. In addition, there was assessed presense of the major trabecular structures of the supra-acetabular area (A,B,C). Score assessment system, based on the identified indices of changing tendencies in FHAN was offered. There were determined the first level criteria, characterizing the acetabular and supra-acetabular area state. Besides, individual factors of the patient (sex, age) which substantially determine endoprosthesis stability in the remote postoperative period were related to second level criteria. Basing on the assessment of the first and second level criteria algorithm of choice of the total hip endoprosthesis component was developed. Thus, developed system of choice of total hip

endoprosthesis component which consider peculiarities of the acetabular deformation formed in the late stages of FHAN assesses the ability of the supra-acetabular area to perceive loading. In addition algorithm takes into consideration individual factors of the patient (sex, age) by the moment of implantation, which determine total hip endoprosthesis stability in the latest postoperative period and consequently the risk for aseptic instability development.

Состояние вертлужной впадины и надвертлужной области как структур, воспринимающих нагрузку, имеет основное значение для прогноза отдаленной выживаемости имплантируемого вертлужного компонента эндопротеза у больных с АНГБК [1, 2, 4, 11, 12, 13, 15]. В основе различия полусферических (press-fit) и ввинчивающихся ацетабулярных компонентов лежат отличающиеся биомеханические принципы фиксации в костной ткани. Вид фиксации вертлужного компонента определяет особенности характера восприятия и передачи нагрузки костной тканью надвертлужной области. Физиологичное нагружение костных структур надвертлужной зоны минимизирует вероятность формирования зон локальной концентрации напряжений, что обуславливает отсутствие предпосылок для остеолитического процесса в зоне контакта эндопротез-кость и снижает риск развития асептической нестабильности ацетабулярного компонента [8, 10, 11, 12, 15, 16, 20].

Имплантирование полусферической чашкой, фиксируемой в вертлужной впадине посредством запрессовывания за счет разницы в диаметре подготовленного костного ложе и непосредственно самой чашки, обеспечивает формирование зоны плотного контакта эндопротез-кость за счет механических свойств неизменной вертлужной впадины [9, 10, 17, 19]. Этим обеспечивается первичная стабильность вертлужного компонента. Предполагается, что нагрузка при этом равномерно распределяется по всей площади контакта и в условиях последующей остеоинтеграции вертлужный компонент успешно функционирует длительное время [10, 12, 19, 20].

Установка ввинчивающейся чашки выполняется в условиях наличия деформации вертлужной впадины или значительного изменения механических свойств костной ткани в данной области. В том и в другом случае существенно нарушена сферичность вертлужной впадины и физиологичность восприятия нагрузки, что, по сути, определяет течение патологического процесса. Имплантирование данного типа вертлужного компонента обеспечивают формирование новых условий восприятия и передачи нагрузки (отличные от сферического, что, в свою очередь, способствует перестройке костной структуры надвертлужной области [8, 10, 18]. В сочетании с остеоинтеграцией обеспе-

чивается вторичная стабильность ввинчивающегося вертлужного компонента эндопротеза.

Высокая степень физической активности, необходимость в эндопротезировании в молодом возрасте у пациентов с АНГБК обуславливает высокий риск проведения ревизионных вмешательств, в том числе и по поводу асептической нестабильности вертлужного компонента [5, 13, 15]. Следовательно, выполнение первичного эндопротезирования требует подбора такой конструкции вертлужного компонента, которая бы обеспечила длительное успешное функционирование эндопротеза у данной группы больных. Очевидно, что определение четких критериев выбора того либо иного типа вертлужного компонента эндопротеза на основании рентгеноморфометрических показателей вертлужной впадины и надвертлужной области у больных с АНГБК позволит улучшить сроки выживаемости конструкции и конечные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава при данной патологии.

Цель: разработка алгоритма дифференциального выбора типа вертлужного компонента у пациентов с АНГБК на основе изучения и анализа рентгеноморфометрических характеристик вертлужной впадины при различных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для изучения рентгеноморфометрических характеристик вертлужной впадины был проведен ретроспективный анализ рентгенограмм больных с АНГБК, которым в клинике ортопедии и травматологии КУ «Областная клиническая больница им. И.И.Мечникова» с 2002 по 2012 гг. была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов биометрического анализа, реализованных в пакетах лицензионных программ Microsoft Excel-2003 и Statistica v 6.1 (Statsoft Inc., США) (серийный номер AGAR 909 E415822FA). В зависимости от типа данных, закона распределения, парного или множественного сравнения для связанных и несвязанных групп использовались критерии Стьюдента и Манна-Уитни. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при $p < 0,05$.

Общее количество отобранных для исследования пациентов составило 160 человек. Из них мужчин – 120, женщин – 40. Данное заболевание характерно для 75% мужчин и 25% женщин, и в исследуемой группе соотношение мужчин и женщин составляет 3:1. Средний возраст пациентов составил $49,08 \pm 0,86$ года, и варьировался от 20 до 78 лет. Средний возраст мужчин составил $48 \pm 0,94$ года, женщин –

$52,3 \pm 1,9$ года. Односторонний процесс отмечался у 107 пациентов, двусторонний – у 53 человек.

В исследуемую группу входили пациенты с II-IV стадиями АНГБК (согласно классификации Михайловой Н.М. и Маловой М.И. [3]). Пациенты были сгруппированы в зависимости от стадии процесса и количества пораженных суставов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от стадии АНГБК и количества пораженных суставов

Пол	АНГБК, Пст., односторонний	АНГБК, Пст., двусторонний	АНГБК двусторонний, Пст. с одной стороны, Шст. - с другой	АНГБК, Шст., односторонний	АНГБК, Шст., двусторонний	АНГБК двусторонний, Шст. с одной стороны, IVст. - с другой	АНГБК, IVст., односторонний	АНГБК, IVст., двусторонний	Всего
Мужчины	6	1	2	21	18	8	48	16	120
Женщины	4			5	1	5	23	2	40
Всего	10	1	2	26	19	13	71	18	160

Как видно из таблицы 1, у большинства больных установлена III-IV ст. процесса и они составляют 93,12%. Таким образом, отобранная для ретроспективного анализа группа соответствует всем демографическим, гендерным критериям, характерным для эпидемиологии АНГБК.

Рентген-морфометрическая оценка состояния вертлужной впадины выполнялась по рентгенограммам тазобедренных суставов, выполненным в прямой (передне-задней) проекции. Для оценки состояния вертлужной впадины у больных с АНГБК мы подвергли анализу рентгенограммы 213 пораженных тазобедренных суставов. Данные рентгенограммы разделили на 3 группы в зависимости от стадии развития АНГБК:

- II стадия – 14 рентгенограмм;
- III стадия – 79 рентгенограмм;
- IV стадия – 120 рентгенограмм.

При анализе состояния вертлужной впадины определялись такие показатели, как коэффициент сферичности вертлужной впадины (α) ($\alpha = r/d$, где r – глубина вертлужной впадины, d – диаметр вертлужной впадины); коэффициент пропорциональности β ($\beta = n/r$, где n – толщина дна вертлужной впадины), который характеризует степень протрузионных изменений вертлужной впадины; коэффициент соответствия γ ($\gamma = h/r$,

где h – высота «шапки Наполеона»), характеризует способность надвертлужной зоны воспринимать нагрузку, кроме того, определяли наличие основных трабекулярных структур надвертлужной области (А, В, С) [6] (рис.1).

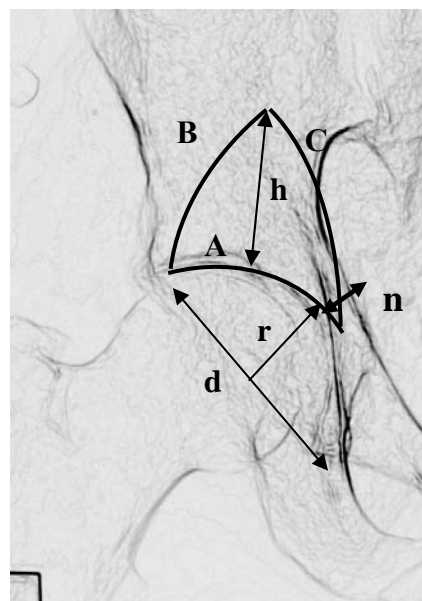


Рис. 1. Основные морфометрические параметры вертлужной впадины и надвертлужной зоны

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании тазобедренных суставов пациентов с АНГБК нами были изучены параметры, объективно отражающие процесс

деструкции вертлужной впадины при различных стадиях АНГБК (табл. 2).

Таблица 2

Распределение показателей, характеризующих вертлужную впадину и надвертлужную область, по стадиям АНГБК (M±m)

Стадия АНГБК	Параметры вертлужной впадины						
	d, мм	г, мм	п, мм	h, мм	α	β	γ
Контрольная группа (норма)	66,4 ± 0,39	32,9 ± 0,2	14,38 ± 0,28	32,9 ± 0,016	0,5 ± 0,002	0,44 ± 0,008	1,0 ± 0,008
II	67,71 ± 1,32	32,2 ± 1,05	15,5 ± 0,17	31,2 ± 0,7	0,49 ± 0,01	0,47 ± 0,02	0,95 ± 0,025
III	67,12 ± 0,74	31,74 ± 0,42	15,38 ± 0,44	32,9 ± 0,43	0,47 ± 0,001	0,5 ± 0,017	1,05 ± 0,02
IV	68,9 ± 0,73	32,02 ± 0,38	14,05 ± 0,4	28,7 ± 0,38	0,47 ± 0,006	0,46 ± 0,016	0,92 ± 0,02

Результаты проведенной оценки трабекулярных структур надвертлужной области тазобедренных суставов пациентов с АНГБК в зави-

симости от стадии развития патологического процесса представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение наличия трабекулярных структур 1 порядка в надвертлужной области тазобедренного сустава при АНГБК по стадиям процесса

Структуры \ Стадии	А		В		С		Кол-во исследуемых суставов
	n	%	n	%	n	%	
II	14	100	13	93	14	100	14
III	79	100	56	70	77	97	79
IV	55	46	73	61	106	88,3	120
Всего							213

Однако каждый из вышеперечисленных параметров по отдельности не может являться критерием выбора вида имплантируемого вертлужного компонента, поскольку недостаток свойств одного отдела вертлужной впадины и надвертлужной области компенсируется свойствами других ее отделов. Очевидно, что определение критериев выбора имплантируемого вида вертлужного компонента лежит в плоскости интегральной оценки совокупности всех характеристик вертлужной впадины и надвертлужной зоны. Они определяют критерии первого порядка.

Поэтому была разработана балльная система оценки значимости каждого из параметров, полученных по данным рентген-морфометрических исследований вертлужной впадины и надвертлужной области у больных с АНГБК.

Данные параметры были отнесены к критериям первого порядка.

Кроме того, были учтены индивидуальные факторы пациента, в значительной мере обуславливающие стабильность эндопротеза в отдаленном послеоперационном периоде. К ним были отнесены пол и возраст как таковые, что отражают общий характер состояния пациента на момент имплантации и прогностически определяют вероятность снижения прочностных характеристик костной ткани в последующей перспективе. Мы назвали эти критерии критериями второго порядка.

В таблице 4 изложены сводные данные, отражающие балльную систему выбора типа вертлужного компонента эндопротеза у больных с АНГБК.

Балльная система выбора типа чашки эндопротеза у больных с АНГБК

Параметр	Значения	Баллы
Коэффициент сферичности α	$\leq 0,55$	15
	$> 0,55$	0
Коэффициент соответствия γ	$\geq 0,9$	15
	$< 0,9$	0
Горизонтальная трабекулярная структура А	+	15
	-	0
Косо-медиальная трабекулярная структура С	+	15
	-	0
Коэффициент пропорциональности β	$\geq 0,44$	5
	$< 0,44$	0
Косо-латеральная трабекулярная структура В	+	5
	-	0
Критерий		
Возраст, лет	< 60	0
	≥ 60	-5
Пол	Мужской	0
	Женский	-5
Интерпретация		
Всего баллов	≥ 60	Запрессовываемая чашка
	< 60	Ввинчивающаяся чашка

Таким образом, в алгоритме выбора типа ацетабулярного компонента половая принадлежность пациента не играет определяющей роли и при прочих допустимых условиях не является противопоказанием для применения запрессовываемого компонента. Однако, если на момент проведения операции в зоне имплантации имеют место не критичные отклонения, свидетельствующие о начальных проявлениях снижения способности надвертлужной области к восприятию адекватной нагрузки, то необходимо понимать, что у женщин со временем риск костной резорбции возрастает, и, следовательно, возрастает риск развития асептической нестабильности, что склоняет чашу весов в пользу выбора ввинчивающегося компонента.

В свою очередь, последовательность оценки критериев первого и второго порядка определяет алгоритм выбора имплантируемого вертлужного компонента эндопротеза тазобедренного сустава (рис. 2).

Таким образом, разработанный метод анализа учитывает особенности развития деформации вертлужной впадины, формирующейся при поздних стадиях АНГБК, а также оценивает способность надвертлужной области воспринимать нагрузку. Кроме того, принимается во внимание общий характер состояния организма пациента на момент имплантации, что позволяет прогностически определить вероятность снижения прочностных характеристик костной ткани в отдаленной перспективе.

этих данных и индивидуального подхода к выбору типа эндопротеза тазобедренного сустава.

На основании проведенного рентген-морфометрического анализа вертлужной впадины и надвертлужной области, общеклинических данных больных с АНГБК, была разработана балльная система оценки и визуально-аналитический алгоритм ее применения, что позволяет осуществить дифференцированный подход к выбору вида имплантируемого вертлужного компонента эндопротеза тазобедренного сустава.

Следует отметить, что разработанные методы анализа учитывают особенности развития деформации вертлужной впадины, формирующейся при поздних стадиях АНГБК, а также оценивают способность надвертлужной области воспринимать нагрузку в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Методика позволяет оптимизировать выбор вида имплантируемого вертлужного компонента эндопротеза у больных с АНГБК, что, в свою очередь, снижает риски развития его асептической нестабильности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бансал Алок. Асептична нестабільність ендопротезу кульшового суглоба. Діагностика і лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 / Бансал Алок. – Харків, 2000. – 21 с.
2. Гайко Г.В. Передумови розвитку асептичної нестабільності тотального безцементного ендопротеза кульшового суглоба (бомеханічне та математичне моделювання) / Г.В. Гайко, В.М. Підгаєцький, О.М. Сулима, // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. - №1. – С. 10-17.
3. Михайлова Н.М. Идиопатический асептический некроз головки бедренной кости у взрослых / Н.М. Михайлова, М.И. Малова. – М.: Медицина, 1982. - 136 с
4. Можливі ускладнення при тотальному ендопротезуванні // Укр. наук.-практ. конф. «Ендопротезування суглобів (показання, техніка, помилки)», м. Дніпропетровськ (11-12 вересня 1997). – К., Дніпропетровськ, 1997. – С.33-35.
5. Шерепо Н.К. Асептическая нестабильность протеза как основная проблема тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: пути решения / Н.К. Шерепо, К.М. Шерепо // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. — 2007. — № 1. — С. 43–47.
6. Bombelli R. Radiological Pattern of the Normal Hip Joint and its Biomechanical Meaning / R. Bombelli // Draenert K., Rutt A. Morphologie und Function der Huftte / Histo-Morph Bewegungsapp, 1981. – Vol. 1.– P. 113-138.
7. Deformation patterns and frictional torque in modular acetabular components / J.R. Lieberman, R.M. Kay, N. Hamlet, J.M. Kabo // Presented at the annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – New Orleans, 1994. – P. 210-219.
8. Effenberger H. Factors influencing the revision rate of Zweymueller acetabular cup / H. Effenberger, T. Ramsauer, U. Dorn // Int. Orthop.– 2004. – Vol. 28. – P. 155-158.
9. Experimental study of bone-implant contact area with a parabolic acetabular component (Hofer-Imhof) / H. Effenberger, G. Bohm, M. Huber [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2000. – Vol. 120. – P. 160-165.
10. Fritsche A. Experimental investigations of the insertion and deformation behavior of press-fit and threaded acetabular cups for total hip replacement / A. Fritsche, K. Bialek, W. Mittelmeier // J. Orthop. Sci. – 2008. – Vol. 13. – P. 240–247. doi 10.1007/s00776-008-1212-z.
11. Garino J.R. Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: 2- to 10-year follow-up / J.R. Garino, M.E. Steinberg // Clin. Orthop. – 1997. – Vol. 334. – P. 108-115.
12. Histological and radiographic assesment of well-functioning porous-coated acetabular components / C.H. Engh, K.F. Zettl-Schaffer, Y. Kukita [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 1993. – Vol. 75. – P. 814-824.
13. Incomplete seating of press-fit porous-coated acetabular components: the fate of zone 2 lucencies / B.D. Springer, W.L. Griffin, T.K. Fehring [et al.] // J. Arthroplasty. – 2008. – Vol. 23. N 6, Suppl. 1. – P. 120-126.
14. Osteonecrosis of the femoral head threated with total hip arthroplasty without cement / R.W. Piston, C.A. Engh, P.I. De Carvalho, K.J. Suthers // Bone Joint Surg. Am. – 1994. – Vol. 76A. – P. 202-214.
15. The outcome of uncemented total hip arthroplasty for avascular necrosis in patients under 50 years of age / J. Parvizi, M.A. Morrey, C.J. Breen, M.E. Cabanela // Transactions of Mid-America Orthopaedic Association. – 18th Annual Meeting. – Scottsdale A.Z., 2000. – P. 110-117.
16. Total hip arthroplasty for for avascular necrosis and degenerative osteoarthritis of the hip / T.A. Xenakis, A.E. Beris, K.K. Malizos [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1997. – Vol. 12. – P. 683-688.
17. 3D non-linear analysis of the acetabular construct following impaction grafting /A.M. Phillips, P. Pankaj, C.R. Howie [et al.] // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 9. – P. 125-133.
18. Uncemented total hip arthroplasty in osteonecrosis. A 2- to 10-year evaluation / B.N. Stulberg, R. Singer, J. Goldner [et al.] // Clin. Orthop. – 1997. – Vol. 334. – P. 116-123.
19. Witzel U. Distriburion of stress in a hemispherical RM cup and its bony bed / U. Witzel // Bergmann E.G. Hip-join surgery, the RM cup. – Reinbek: Einhorn-Presse Verlag, 1998. – P. 29-41.
20. Witzel U. Three-dimensional stress analysis of threaded cups – a finite element analysis / U. Witzel, W. Rieger, H. Effenberger // International Orthopaedics (SICOT). – 2008. – Vol. 32. – P. 195–201. doi10.1007/s00264-006-0308-3.

REFERENCES

1. Bansal Alok. [Aseptic instability of the total hip endoprosthesis. Diagnosis and treatment]: dis. ...kand. med. nauk: 14.01.21 / Bansal Alok. – Harkiv, 2000;183s. Ukrainian.
2. Gajko GV, Pidgacc'kij VM, Sulima OM, Chkalov OV. [Prerequisites for development of the total hip endoprosthesis aseptic instability (biomechanical and mathematic modeling)]. *Ortopedija, travmatologija i protezirovanie*. 2009;1:10-17. Ukrainian.
3. Mihajlova NM, Malova MI. [Femoral head aseptic necrosis in adults]. M.: Medicina. 1982;136. Russian.
4. [Possible complications in total hip replacement]: Ukr. naukoivo-prk. konf. [«Endoprotezuvannja suglobiv (pokazannja, tehnika, pomilki)»], Dnipropetrovs'k (11-12 veresnja 1997). Kiiiv-Dnipropetrovs'k, 1997;33-35. Ukrainian.
5. Sherepo NK, Sherepo KM. [Total hip endoprosthesis aseptic instability as the major problem of the total hip replacement]. *Vest. travmatol. i ortoped. im. N.N.Priorova*. 2007;1:43-47. Ukrainian.
6. Bombelli R. Radiological Pattern of the Normal Hip Joint and its Biomechanical Meaning. In: Draenert K., Rutt A. *Morphologie und Function der Huftte. Histo-Morph Bewegungungsapp.* 1981;1:113-38.
7. Lieberman JR, Kay RM, Hamlet N, Kabo JM. Deformation patterns and frictional torque in modular acetabular components. Presented at the annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans. 1994;210-9.
8. Effenberger H, Ramsauer T, Dorn U. Factors influencing the revision rate of Zweymueller acetabular cup. *Int. Orthop.* 2004;28:155-8.
9. Effenberger H, Bohm G, Huber M, et al. Experimental study of bone-implant contact area with a parabolic acetabular component (Hofer-Imhof). *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2000;120:160-5.
10. Fritsche A, Bialek K, Mittelmeier W. Experimental investigations of the insertion and deformation behavior of press-fit and threaded acetabular cups for total hip replacement. *J Orthop. Sci.* 2008;13:240-7. doi 10.1007/s00776-008-1212-z.
11. Garino JR, Steinberg ME. Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: 2- to 10-year follow-up. *Clin. Orthop.* 1997;334:108-15.
12. Engh CH, Zetl-Schaffer KF, Kukita Y, et al. Histological and radiographic assesment of well-functioning porous-coated acetabular components. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993;75:814-24.
13. Springer BD, Griffin WL, Fehring TK, et al. Incomplete seating of press-fit porous-coated acetabular components: the fate of zone 2 lucencies. *The Journal of Arthroplasty*. 2008;23(6)(Suppl. 1):120-6.
14. Piston RW, Engh CA, De Carvalho PI, Suthers KJ. Osteonecrosis of the femoral head threated with total hip arthroplasty without cement. *Bone Joint Surg. Am* 1994;76A:202-14.
15. Parvizi J, Morrey MA, Breen CJ, Cabanela ME. The outcome of uncemented total hip arthroplasty for avascular necrosis in patients under 50 years of age. *Transactions of Mid-America Orthopaedic Association, 18th Annual Meeting, Scottsdale AZ, April 26-29.* 2000;110-7.
16. Xenakis TA, Beris AE, Malizos KK, et al. Total hip arthroplasty for for avascular necrosis and degenerative osteoarthritis of the hip. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997;12:683-8.
17. Phillips AM, Pankaj P, Howie CR, et al. 3D non-linear analysis of the acetabular construct following impaction grafting. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 2006;9:125-33.
18. Stulberg BN, Singer R, Goldner J, et al. Uncemented total hip arthroplasty in osteonecrosis. A 2- to 10-year evaluation. *Clin. Orthop.* 1997;334:116-23.
19. Witzel U. Distriburion of stress in a hemispherical RM cup and its bony bed. In: Bergmann EG *Hip-join surgery, the RM cup.* Einhorn-Pressse Verlag. Reinbek. 1998;29-41.
20. Witzel U, Rieger W, Effenberger H. Three-dimensional stress analysis of threaded cups – a finite element analysis. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2008;32:195-201. doi10.1007/s00264-006-0308-3.

Стаття надійшла до редакції
16.12.2014



М.Ю. Колесник

ІНФОРМАТИВНІСТЬ С-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛАГЕНУ І ТИПУ У ВИЯВЛЕННІ ПРИХОВАНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

вул. Кірова, 83, Запоріжжя, 69063, Україна

Zaporizhzhia State Medical University

Kirova str., 83, Zaporizhzhia, 69063, Ukraine

e-mail: zsmumk@gmail.com

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, міокардіальна жорсткість, колаген І типу, хронічна серцева недостатність*

Key words: *arterial hypertension, myocardial stiffness, collagen I, chronic heart failure*

Реферат. Інформативність С-термінального фрагмента проколлагена І типа в виявленні скритої серцевої недостатності у чоловіків з артеріальною гіпертензією. Колесник М.Ю. *Цель исследования:* оценка информативности С-терминального фрагмента проколлагена I типа (PICP) у чоловіків з артеріальною гіпертензією (АГ) в виявленні скритої хронічної серцевої недостатності (ХСН). В исследование было включено 220 мужчин с неосложненной АГ (средний возраст 52 (46-58) года). Группу контроля составили 40 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Всем участникам выполнено суточное мониторирование артериального давления, трансторакальная и спекл-трекинг эхокардиоскопия. Для выявления скртой ХСН пациентам проводили пробу на тредмиле с постнагрузочным определением давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) по показателю E/e' методом тканевой доплерографии. При значении E/e' ≥ 13 диагностировали наличие скртой ХСН. Уровень PICP определяли в плазме иммуноферментным методом. Концентрация PICP была достоверно выше у мужчин с АГ (132,3 (81,3-216,8) нг/мл) по сравнению с практически здоровыми лицами (93,2 (64,7-133) нг/мл) ($p=0,0068$). Гипертрофия ЛЖ не влияла на уровень PICP ($p=0,58$). У 16 пациентов был зафиксирован патологический результат диастолического стресс-теста, что свидетельствовало о наличии скртой ХСН. Концентрация PICP у этих лиц была в 2 раза выше, чем у остальных больных ($p=0,01$). С помощью ROC-анализа установлена оптимальная точка разделения PICP в отношении диагностики скртой ХСН, равная 170,2 нг/мл (площадь под кривой $0,68 \pm 0,08$; 95% доверительный интервал 0,61-0,74; чувствительность 68,7%; специфичность 69,6%). Повышение концентрации PICP более 170,2 нг/мл у мужчин с АГ свидетельствует о наличии скртой ХСН.

Abstract. Diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen in detection of hidden heart failure in hypertensive males. Kolesnyk M.Yu. *Purpose:* to estimate diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen (PICP) in hypertensive males with hidden chronic heart failure (CHF). The study included 220 men with uncomplicated arterial hypertension (mean age 52 (46-58) years). The control group consisted of 40 healthy men of similar age. Ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiography and speckle tracking echocardiography was performed to all participants. All patients underwent treadmill test with post-exercise evaluation of left ventricular (LV) filling pressure by tissue Doppler E/e' ratio to reveal hidden CHF. The post-exercise E/e' ≥ 13 was considered to be pathological. PICP levels in plasma were determined by ELISA. The PICP concentration was significantly higher in men with hypertension (132,3 (81,3-216,8) ng/ml) as compared with healthy subjects (93.2 (64,7-133) ng/ml) ($p=0,0068$). The presence of LV hypertrophy did not affect the level of PICP ($p=0,58$). 16 patients presented pathological result of diastolic stress test revealing signs of hidden heart failure. PICP concentration was 2-fold higher in these individuals as compared with other patients ($p=0.01$). The ROC-analysis revealed, that optimal cut-off point is 170.2 ng/ml for PICP to detect hidden CHF (area under curve – $0,68 \pm 0,08$; 95% confidence interval – 0,61-0,74; sensitivity – 68,7%, specificity – 69,6%). The PICP level exceeding 170,2 ng/mL testifies to hidden CHF in hypertensive males.

Артеріальна гіпертензія (АГ) вважається одним з головних та найпоширеніших факторів ризику хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2]. Поширеність гіпертензії у світі стрімко зростає. Очікується, що кількість хворих на АГ у 2025 році сягне 1,56 млрд осіб [9]. Гіпертензивне

ураження міокарда характеризується складними змінами структури серцевого м'яза, що включають гіпертрофію та апоптоз кардіоміоцитів, а також ремоделювання екстрацелюлярного матриксу з розвитком фіброзу. Ці

морфологічні зміни стають підґрунтям до маніфестації ознак серцевої недостатності.

Ідентифікація циркулюючих біомаркерів, що відображають стан міокарда при АГ, є предметом активного пошуку досліджень останніх років. Одним з перспективних маркерів міокардіального фіброзу розглядається С-термінальний фрагмент проколагену I типу (P1CP). Серед інших продуктів метаболізму колагену він відрізняється переважно кардіальним походженням, має високу кореляцію з методами морфологічного визначення фіброзу міокарда та може змінюватися під впливом лікування [3, 4]. У зв'язку з цим викликає інтерес інформативність цього маркера в діагностиці доклінічної серцевої недостатності. При АГ розвивається, як правило, ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Ознаки недостатності кровообігу тривалий час відсутні у стані спокою, але виявляються під час фізичного навантаження. Використання стрес-ехокардіографії (стрес-ЕхоКГ) з дозованим фізичним навантаженням та оцінкою діастолічної функції ЛШ одразу після проби допомагає виявити осіб з ознаками прихованої серцевої недостатності [8].

Метою нашого дослідження стала оцінка інформативності С-термінального фрагмента проколагену I типу у чоловіків з АГ у виявленні прихованої хронічної серцевої недостатності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 220 чоловіків з неускладненою АГ до призначення терапії. Критеріями включення були АГ 1-3 ступеня, синусовий ритм, здатність виконати пробу із дозованим фізичним навантаженням, письмова інформована згода на участь у проведенні дослідження. До критеріїв виключення належали симптоматичні АГ, гіпертонія «білого халата», ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, цукровий діабет 1 типу та 2 типу на інсулінотерапії, хронічні захворювання легень, активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Контрольну групу склали 40 практично здорових чоловіків, зіставних за віком.

Всім учасникам виконували стандартне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012). Вимірювання «офісного» артеріального тиску (АТ) проводили тричі з усередненням результатів. Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого датчика РА 240 (2-4 МГц) у синхронізації з електрокардіограмою. Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок маси міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Ехокардіографії [12]. Вимірювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та ранню діастолічну швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e') із розрахунком співвідношення Е/е'. За цим показником оцінювали тиск наповнення ЛШ. Нормативним значенням вважали Е/е' <8, патологічним - >13. Якщо показник Е/е' був у діапазоні 9-13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше 34 мл/м².

Всім пацієнтам проводили спекл-трекінг ехокардіографію для дослідження деформаційних властивостей міокарда ЛШ. Для цього здійснювали запис поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом 3 серцевих циклів. Кількісна обробка отриманих зображень проводилася в режимі off-line за допомогою програмного модуля X-Strain («Esaote», Італія). Вивчали глобальний повздовжній стрейн та стрейн рейт ЛШ в систолу та ранню діастолу. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення спекл-трекінг ехокардіографію провели 145 пацієнтам (65,9% від всіх обстежених хворих).

Субмаксимальний навантажувальний тест виконували на тредмілі T2100 з використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce. Стрес-тест завершували при досягненні пацієнтом 85% від розрахованої за віком максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або при появі інших стандартних критеріїв припинення. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали в метаболічних еквівалентах (МЕТ). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали в горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е' методом тканинної доплерографії. Реєстрацію показника здійснювали не пізніше другої хвилини відновлювального періоду. Патологічним вважали Е/е' >13 [6].

Плазмову концентрацію С-термінального фрагмента проколагену I типу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору виробництва фірми «Uscn Life Science Inc.» (США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки з EDTA та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Отриману плазму зберігали за умов -70°C . Визначення концентрації маркера здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) та Medcalc 11.6.0.0 (Medcalc Software, Бельгія). Аналіз нормальності розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від

розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Порівняння груп проводили за критерієм Ст'юдента або Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Для встановлення критичного значення (cut-off) для P1CP як маркера ранньої діагностики ХСН проводили ROC-аналіз. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Висхідна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1. 65% обстежених осіб мали гіпертрофію ЛШ, у 50% була встановлена діастолічна дисфункція ЛШ. Переважна частина хворих мала надлишкову масу тіла або ожиріння. 74,2% пацієнтів мали абдомінальне ожиріння. У 83,5% хворих була виявлена дисліпідемія.

Таблиця 1

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Вік, роки	52 (46-58)
Тривалість хвороби, роки	5 (3-10)
Активні курці, кількість осіб (%)	100 (45,2%)
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	29 (26,5-32,2)
Обвід талії, см	102±11
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	149 (137-160)
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	95 (88-104)
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	140 (132-150)
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	87 (82-94)
ШКФ за MDRD, мл/хв.	97 (83-109)
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,2 (4,9-5,9)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±1,19
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,1±1,1
Сечова кислота, мкмоль/л	367 (309-428)
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	5,2±0,49
Фракція викиду ЛШ, %	69,6±6,1
ІММЛШ, $\text{г}/\text{м}^2$	129 (106-155)
Наявність гіпертрофії ЛШ за даними ехокардіоскопії, кількість осіб (%)	147 (66,5%)
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість осіб (%)	110 (50%)
E/e' спокою	7,5 (6,4-9)
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,1±2,2
Глобальний поздовжній систолічний стрейн ЛШ, с^{-1}	0,94 (0,88-1,03)
Глобальний поздовжній ранній діастолічний стрейн ЛШ, с^{-1}	0,92 (0,8-1,1)

РІСР був достовірно вищим у хворих на АГ порівняно з нормотензивними практично здоровими чоловіками ($p=0,0068$) (рис. 1 А). Його рівень у нормотензивних чоловіків становив 93,2 (64,7-133) нг/мл порівняно з 132,3 (81,3-216,8) нг/мл у гіпертензивних пацієнтів. Статистично значущих відмінностей за рівнем маркера між хворими з гіпертрофією ЛШ (129,4 (79,5-231,1) нг/мл) та

без неї (140,6 (90,7-209,4) нг/мл) виявлено не було (рис. 1 Б). Наявність діастолічної дисфункції ЛШ також не впливала на концентрацію РІСР. У чоловіків з нормальними параметрами діастолі ЛШ він становив 139,7 (85,2-223,4) нг/мл, а у хворих з порушеною діастолічною функцією – 125,5 (79,5-195) нг/мл ($p=0,59$).

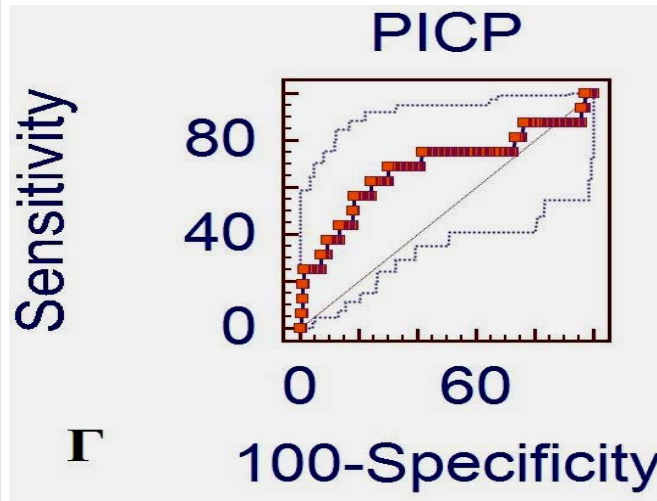
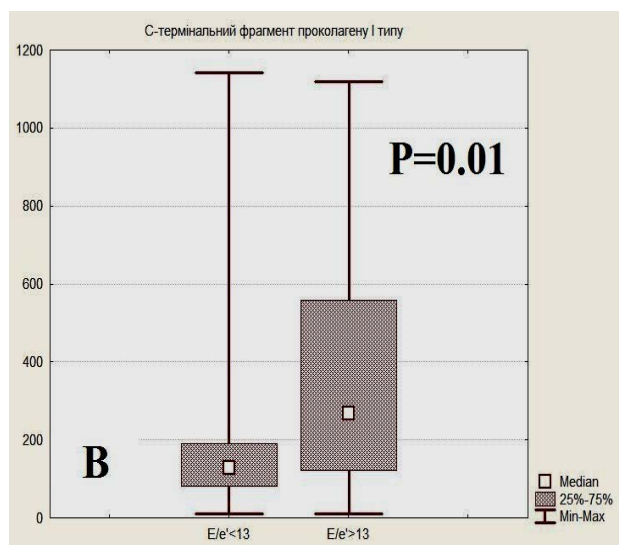
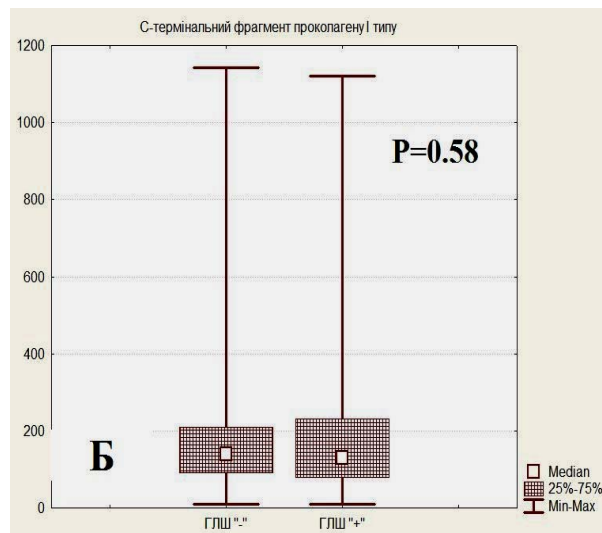
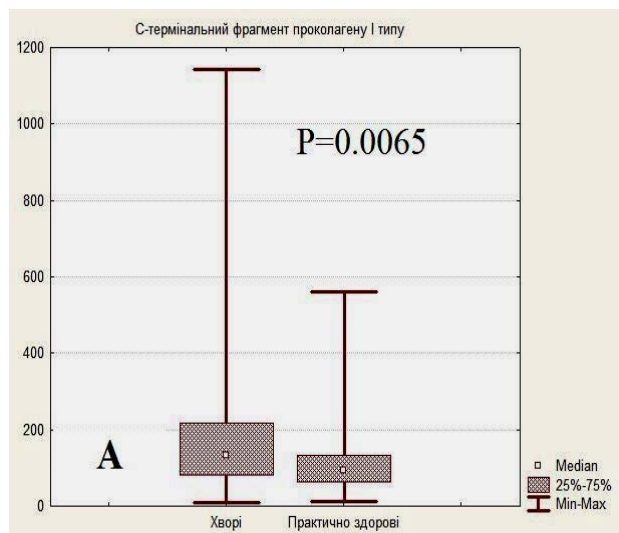


Рис.1. Плазмові концентрації РІСР у чоловіків з АГ та практично здорових чоловіків (А), у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ та без неї (Б), у хворих з постнавантажувальним $E/e' \geq 13$ та $E/e' < 13$ (В). ROC-крива РІСР у якості предиктора прихованої ХСН (Г)

Навантажувальну пробу на тредмлі виконали 210 пацієнтів (95,4%). У решти хворих проба була неінформативною через неспроможність досягти 85% від максимальної за віком частоти серцевих скорочень. За результатами діастолічної стрес-ехокардіографії у 16 пацієнтів було

зафіксовано підвищення співвідношення $E/e' > 13$, що свідчило про наявність прихованої серцевої недостатності. Порівняльна характеристика цієї когорти та решти хворих представлена в таблиці 2.

Порівняльна характеристика хворих на АГ з нормальною та патологічною реакцією показника E/e' на фізичне навантаження

Показник	Хворі з E/e' < 13 після навантаження (n=194)	Хворі з E/e' ≥ 13 після навантаження (n=16)	P
Вік, роки	51 (46-57)	55 (51-60)	0,01
Тривалість хвороби, роки	5 (3-10)	10 (4-10)	0,11
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7 (26,5-32,1)	30,7 (28,6-32,6)	0,18
Обвід талії, см	102 (94-109)	106 (100-113)	0,16
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	146 (136-159)	157 (143-165)	0,06
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	94 (88-103)	101 (91-110)	0,08
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	140 (132-149)	151 (137-162)	0,07
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	87 (82-93)	90 (81-103)	0,41
ШКФ за MDRD, мл/хв.	98 (84-109)	82 (72-99)	0,01
КДР, см	5,2±0,48	5,4±0,6	0,15
ІММЛШ, г/м ²	127 (105-148)	165 (148-208)	0,00003
Фракція викиду ЛШ, %	70±6,7	64±7,6	0,001
E/e' спокою	7,5 (6,4-8,7)	9,9 (7,1-11,3)	0,007
МЕТ, од.	9,1 (7,1-10,5)	7,1 (5,8-10,1)	0,08
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,3±2,14	-14,6±2,6	0,017
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	0,94 (0,88-1,04)	0,88 (0,76-0,95)	0,01
Глобальний поздовжній ранній діастолічний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	0,93 (0,83-1,14)	0,75 (0,49-0,82)	0,01
С-термінальний фрагмент проколагену I типу, нг/мл	128 (80,7-191,5)	267 (121,6-557,9)	0,01

Пацієнти з патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ були старшими за віком та мали ознаки більш вираженого ураження органів-мішеней. У них були вищими значення ІММЛШ та E/e' у стані спокою, а також зниженою ШКФ. Для хворих із значеннями постнавантажувального E/e' ≥ 13 було характерним зниження систолічних та діастолічних параметрів поздовжньої деформації (табл. 2). Рівень P1СР був у 2 рази вищим у чоловіків з ознаками прихованої ХСН за результатами діастолічного стрес-тесту (рис. 1 В). При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямий зв'язок між P1СР та віком (r=0,15; p=0,017), а також показником E/e' після фізичного навантаження (r=0,13; p=0,04). За допомогою ROC-аналізу нами встановлено, що оптимальною точкою розподілу щодо виявлення прихованої ХСН є концентрація P1СР, що дорівнює 170,2 нг/мл (площа під кривою 0,68±0,08;

95% довірчий інтервал 0,61-0,74; чутливість 68,7%; специфічність 69,6%).

Патологічне підвищення тиску наповнення ЛШ при АГ є відображенням збільшеної жорсткості міокарда ЛШ, що зумовлено розвитком міокардіального фіброзу. Цей патологічний процес характеризується надлишковим синтезом колагену, переважно I типу, при незмінених темпах його деградації. Раніше нами було встановлено в експерименті на спонтанно гіпертензивних щурах лінії SHR, що питомий вміст колагену I типу в препаратах міокарда є вдвічі вищим порівняно з нормотензивними щурами [1]. Визначення продукту синтезу колагену I типу, а саме його С-термінального фрагмента, дозволяє проводити неінвазивну діагностику міокардіального фіброзу. P1СР відокремлюється від молекули проколагену під впливом ферменту протеїнази та вивільняється у кровотік у

стехіометричному співвідношенні 1:1. Маркер має пряму кореляцію з вмістом колагену у фрагментах міокарда хворих на АГ, отриманих за допомогою ендоміокардіальної біопсії [13]. У попередніх дослідженнях та в нашій роботі було встановлено, що при АГ рівень P1CP достовірно вищий, ніж у нормотензивних осіб [11]. При цьому наявність гіпертрофії ЛШ значно не впливає на значення маркера. Проте рівень P1CP зростає у пацієнтів з АГ та ознаками серцевої недостатності [10]. У дослідженні Martos P. et al. було встановлено, що P1CP має діагностичну цінність у виявленні ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [5]. Критична точка щодо діагнозу ХСН за даними ROC-аналізу в цій роботі становила 220 нг/мл. За даними нашого дослідження, P1CP у чоловіків з АГ є інформативним маркером вже на етапі доклінічної серцевої недостатності, коли ознаки ХСН виявляються лише на фоні фізичного навантаження.

Його визначення у пацієнтів з АГ може бути корисним у плані виокремлення когорти високого ризику розвитку ХСН. Перспективною також є можливість динамічного моніторингу рівня P1CP на фоні антигіпертензивного лікування [7].

ВИСНОВКИ

1. У чоловіків з артеріальною гіпертензією реєструється достовірне збільшення рівня С-термінального фрагмента проколагену I типу порівняно з практично здоровими чоловіками.
2. Наявність ГЛШ у гіпертензивних чоловіків не впливає на плазмові концентрації С-термінального фрагмента проколагену I типу.
3. Підвищення рівня С-термінального фрагмента проколагену I типу вище 170,2 нг/мл має прогностичну цінність щодо виявлення хворих на АГ з ознаками прихованої серцевої недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесник М.Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом / М.Ю. Колесник // Патология. – 2013. - № 2. – С.31-36.).
2. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P.2224–2260.
3. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease / A. Gonzalez, B. Lopez, S. Ravassa [et al.] // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 509–518.
4. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage / P. Morillas, J. Quiles, H. de Andrade [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, N 8. – P. 1611-1617.
5. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 191-197.
6. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.
7. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive

- patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study / S. Carugo, G.B. Bolla, R. Famiani [et al.] // Current Therapeutic Research. – 2010. – Vol. 71, N 5. – P. 309-321.
8. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, R.A. Nishimura, P. Sorajja [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 588-595.
9. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 217–223.
10. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta, B. López, A. González [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol.110. – P. 1263-1268.
11. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, B. López [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 9. – P.1958-1966.
12. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
13. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. López [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1729-1735.

REFERENCES

1. Kolesnyk MY. [The expression of regulatory protein titin and collagen I in myocardium of spontaneous

- hypertensive rats with experimental diabetes mellitus]. Patologiya. 2013;3:31-6. Ukrainian.

2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–60.

3. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Arias T, Hermida N et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Research*. 2009;81:509–18.

4. Morillas P, Quiles J, de Andrade H, Castillo J, Tarazón E, Roselló E, et al. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage. *J Hypertens*. 2013;31(8):1611-17.

5. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):191-7.

6. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891–900.

7. Carugo S, Bolla GB, Parniani R, Caimi B, Rossetti G, Brasca F et al. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study. *Current Therapeutic Research*. 2010;71(5):309-21.

8. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95.

9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.

10. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Ubago JL et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110(10):1263-8.

11. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, Edner M, González A, Díez J et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007;25(9):1958-66.

12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.

13. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Arriñano E, Etayo JC et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729-35.

Стаття надійшла до редакції
26.11.2014



УДК 616.34-007.272-089.168:615.246.6

*Л.В. Новицька-Усенко*¹,
*С.Г. Дьомін*²

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МОТОРИКИ КИШОК В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹,

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 6» ДОР²

Дніпропетровськ, 49000, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

MI «Dnipropetrovsk city clinical hospital N 6» of Dnipropetrovsk Regional Council²

Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: serg_dyomin@mail.ru

Ключові слова: післяопераційний парез кишечника, L-аргінін, гемодинаміка, запалення

Key words: postoperative intestinal ileus, L-arginine, circulatory dynamics, inflammation

Реферат. Медикаментозна корекція порушень кишкової моторики в інтенсивній терапії післяопераційного періоду у хірургічних больних. Новіцкая-Усенко Л.В., Демин С.Г. *Цель: улучшение результатов комплексного лечения больных с хирургической патологией органов брюшной полости путём усовершенствования профилактики и лечения моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. Результаты: в статье приводятся данные об использовании метоклопрамида, L-аргинина, симетикона для профилактики развития послеоперационных нарушений моторики кишечника. Доказано, что использование L-аргинина приводит к уменьшению явлений периферического вазоспазма, что, улучшая микроциркуляцию стенки, кишки приводит к более быстрому восстановлению моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.*

Abstract. Drug correction of intestinal motility disorders in intensive care in the postoperative period in surgical patients. Novitskaya-Usenko L.V., Dyomin S.G. *Aim: improving the results of the complex treatment of patients with surgical pathology of abdominal organs by improving prevention and treatment of motor-evacuation disorders of the gastrointestinal tract in the postoperative period. Results: the article presents data on the use of metoclopramide, L-arginine, simethicone for the prevention of postoperative dysmotility development. It is proved that L-arginine use reduces the effects of peripheral vasospasm by improving microcirculation of the intestinal wall and this leads to a more rapid recovery of motor-evacuation function of the gastrointestinal tract.*

Післяопераційний парез кишечника (post-operative ileus) – широко розповсюджене ускладнення, яке виникає не тільки після великих операцій на черевній порожнині, заочеревинному просторі, гінекологічних, урологічних операцій, а й після невеликих за обсягом оперативних втручань, у тому числі виконаних лапароскопічно [3, 8]. Післяопераційні порушення моторики кишечника зазвичай тривають перші 3-5 діб після операції, а їх розвиток збільшує тривалість перебування в стаціонарі, летальність та вартість лікування [5]. В основі патофізіологічних реакцій організму на порушення моторики шлунково-кишкового тракту лежить порушення мікроциркуляції в стінці кишки на тлі розвитку синдрому ентеральної недостатності, підвищеного газоутворення в просвіті кишечника та підвищеного внутрішньо-черевного тиску. У перші 24 години після операції розвивається запальна відповідь, що характеризується міграцією лейкоцитів (серед яких є макрофаги, нейтрофіли та тучні клітини) до м'язового шару кишечника та виділенням ними прозапальних цитокінів, результатом чого стає тривале пригнічення кишкової моторики [9]. Для профілактики та лікування післяопераційних порушень моторики кишківника традиційно застосовують прокінетики [6]. Разом з тим, призначення деяких прокінетиків, зокрема неостигміну, супроводжується великою кількістю побічних ефектів [4]. Однією з ключових ланок патогенезу парезу кишечника є зміна характеру кишкової мікрофлори за рахунок посиленого розмноження умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, у результаті чого посилюються процеси гниття та бродіння в просвіті кишки [7]. Ці процеси супроводжуються підвищеним газоутворенням у просвіті кишки, що, в свою чергу, посилює тиск у просвіті кишки та спричиняє

порушення локальної нервової регуляції кишкової моторики [1]. Тому стає необхідним проведення медикаментозної декомпресії ШКТ, обґрунтованим є призначення препаратів з піногасливими можливостями, зокрема симетикону. З іншого боку, розвиток післяопераційного парезу кишечника супроводжується порушенням мікроциркуляції як на органному рівні, так і на периферії в цілому. Зміни модуляції кровотоку кишечника розвиваються після порушення процесів транскапілярного обміну на периферії, що призводить до посилення вазомоторного компонента регуляції, змін пре- та посткапілярного опору, які призводять до порушення мікроциркуляції та перфузії у стінці кишки [2]. Тому нашу увагу привернули речовини, які є субстратом для утворення NO в організмі, зокрема, L-аргінін.

Мета роботи – покращання результатів комплексного лікування хворих з хірургічною патологією органів черевної порожнини шляхом вдосконалення профілактики та лікування моторно-евакуаторних розладів шлунково-кишкового тракту в післяопераційному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було включено 103 хворі, яким у КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» ДОР проводилися оперативні втручання лапаротомним доступом з приводу защемлених кил, гострої кишкової непрохідності, перфорації виразок 12-палої кишки з розлитим перитонітом. Залежно від варіанту медикаментозної корекції післяопераційного парезу кишківника хворі методом випадкового вибору були розділені на чотири групи, які можна зіставити за віком, статтю, індексом маси тіла, основним захворюванням, супутньою патологією та видом оперативного втручання. Хворим І (n=27) групи в післяопераційному періоді

проводилася стандартна медикаментозна корекція моторно-евакуаторної функції ШКТ метоклопрамідом та неостигміном (Прозерин). У хворих 2 групи (n=24) медикаментозна корекція моторно-евакуаторної функції ШКТ проводилася метоклопрамідом та L-аргініном (Тівортін, «Юрія-Фарм», Україна). Хворим 3 групи (n=25) призначався метоклопрамід та симетикон (Еспумізан L, «Берлін-Хемі-Менаріні АГ», Німеччина), хворим 4 групи (n=27) – метоклопрамід, L-аргінін та симетикон. Моторно-евакуаторні порушення ШКТ (частоту розвитку здуття живота, відчуття нудоти, блювання, затримки відходження газів, початок самостійного відходження газів та час першої самостійної дефекації), параметри гемодинаміки (рівні систолічного (АТС), діастолічного (АТД), середнього артеріального тиску (САТ), серцевий індекс (СІ), ударний об'єм (УО), загальний (ЗПСС) та питомий (ППСС) судинний опір, частоту серцевих скорочень (ЧСС), хвилинний об'єм кровообігу (ХОК), роботу (РЛШ) та потужність (Р) лівого шлуночка), маркери запалення (рівні лейкоцитів, фібриногену, ІЛ-1 α , TNF α , ІЛ-10, розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), дослідження електролітів сироватки крові (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻) вивчали до операції, через 1,3 і 7 діб після неї. Величину внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) та перфузійного тиску в черевній порожнині (ПТ) вивчали до операції, через 1, 2 і 3 доби після неї. Прикінцевими результатами лікування при переведенні пацієнта на амбулаторне лікування були: тривалість перебування у ВАІТ, тривалість перебування у стаціонарі, летальність у ВАІТ, летальність у стаціонарі, строки відновлення самостійного відходження газів та строки відновлення самостійної дефекації. Кінцевою точкою дослідження була 28 доба після оперативного втручання, коли ми оцінювали загальну летальність та кількість пацієнтів, які досягли VIII рівня якості життя за шкалою Rancho Los Amigos Scale (RLAS). Для оцінки моторно-евакуаторної функції ШКТ ми використовували значення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ), вимірювання якого проводили непрямым методом шляхом реєстрації тиску в сечовому міхурі. Результат, отриманий у см H₂O, переводили в мм рт ст за формулою: 1 мм рт ст = 1,36 см H₂O. Перфузійний тиск у черевній порожнині (ПТ) розраховували за формулою:

$$ПТ = САТ - ВЧТ$$

де: САТ – середній артеріальний тиск;
ВЧТ – внутрішньочеревний тиск.

Реєстрацію показників центральної гемодинаміки та хронокардіометричних показників здійснювали реоплетизмографом «DX – NT-РЕГИНА» (Україна), сполученим з персональним комп'ютером. Кількість цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів «Diaclone» (Франція) методом імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі «HumaReader». Концентрацію електролітів у сироватці крові визначали методом іоноселективної потенціометрії на аналізаторі «Cobas b 221». Для встановлення регіональних особливостей обстежено 15 здорових добровольців віком від 20 до 60 років (середній вік 30,3 \pm 5,3 року). Показники здорових добровольців були прийняті за норму. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету програм Statistica v8.0. Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 2 від 25.01.2011 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передопераційний початковий фон супроводжувався розвитком системної запальної реакції збільшення кількості лейкоцитів на 58,8% (p<0,001), шестикратним (p<0,001) зростанням ЛШ, підвищенням прозапального ІЛ-1 α на 25,1% (p=0,047) з одночасним чотирикратним зменшенням рівня TNF (p<0,001), що вказувало на дисбаланс імунної регуляції організму, підвищенням рівня протизапального ІЛ-10 на 91,3% (p<0,001), що вказувало на компенсаторну активацію лімфоцитів і макрофагів у відповідь на наявність вогнища запалення. Це супроводжувалося змінами гемодинаміки: зменшення потужності лівого шлуночка на 23,5% (p<0,001) відносно норми, збільшенням периферичного судинного опору на 45,1% (p<0,001) та ППОС – на 17,1% (p<0,001) понад норму на тлі зменшення УО на 34,2% (p<0,001) та компенсаторного збільшення ЧСС на 52,2% (p<0,001). Це супроводжувалося підвищенням ВЧТ у 63,1% хворих. При цьому середнє значення внутрішньочеревного тиску перевищувало верхню межу норми на 58,5% (p<0,001). Розвиток запальних процесів у черевній порожнині супроводжувався порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ. У 53,4% обстежених перед операцією ми спостерігали затримку відходження газів, у 68,9% була наявна нудота, у 31% – блювання. Це призводило до електролітних порушень у вигляді зменшення рівня калію сироватки крові на 11,1% (p=0,001).

Через 1 добу після операції у хворих всіх груп порушення моторики кишечника наростали.

Затримка відходження газів, здуття живота та відчуття переповнення в животі мали місце в абсолютної більшості хворих, частота розвитку блювання зменшувалася в усіх групах, була найбільшою при застосуванні прозерину, а найменшою – у групах із симетиконом (3 та 4). У хворих 1, 3 та 4 груп ВЧТ (рис. 1) лишився підвищеним, статистично значуще не відрізняючись від доопераційного. Разом з тим, у хворих 2 групи ВЧТ був нижчим, ніж у 3 і 4 групах на 28,6% ($p < 0,001$) та 32,3% ($p < 0,001$) відповідно, що на 21,2% ($p = 0,018$) було нижчим від початкового. Величина ПТ при цьому залишалася на доопераційному рівні, достовірно не відрізняючись від початкової, що свідчило про достатню перфузію кишечника. Посилення моторно-евакуаторних порушень призводило до змін гемодинаміки та судинного тонусу в усіх групах. Так, у групі метоклопраміду та прозерину рівень ЗПОС зменшувався на 28,7% ($p = 0,001$) відносно доопераційного рівня, а ППОС – на 22,8% ($p < 0,001$). Разом з тим, у хворих 2, 3 та 4 груп явища периферичного вазоспазму зберігалися. Так, у хворих 2 групи значення ЗПСС та ППОС перевищували норму на 44,9% ($p < 0,001$) і 18,7% ($p < 0,001$). Аналогічно змінювалися ЗПСС та ППОС у хворих 3 та 4 групи – ЗПОС перевищував норму на 61,2% ($p < 0,001$) у 4 групі, 54% ($p < 0,001$) – у 3 групі. ППОС був вище норми на 29,9% ($p < 0,001$) у 4 групі, на 12% ($p = 0,002$) – у 3 групі. Підвищення внутрішньочеревного тиску, розвиток стрес-реакції організму на операційну травму вимагало відповідного підвищення роботи серця для забезпечення метаболічних процесів, насамперед, для доставки кисню. ЧСС статистично значуще не відрізнялося між групами. Найбільше підвищення ХОК було зареєстровано в 1 групі, значення якого перевищувало показники 2 та 4 груп на 20% ($p = 0,003$) та 19,5% ($p = 0,002$) відповідно. Підвищення ХОК у 1 групі відбувалося як за рахунок збільшення ЧСС, так і внаслідок підвищення УО на 23,7% ($p = 0,017$) відносно доопераційного. На тлі L-аргініну (2 та 4 групи) величини ХОК не змінювалися відносно доопераційного етапу, що пояснювалося відсутністю змін УО та УІ. За умов підвищеного постнавантаження збереження стабільних УО, УІ і ХОК на тлі L-аргініну супроводжувалося сталою роботою та потужністю лівого шлуночка у 2 та 4 групах. Разом з цим, у хворих 1 групи за рахунок підвищення ЧСС та УО зростала РЛШ, яка перевищувала показники 2 групи на 31,3% ($p < 0,001$), 4 групи – на 29,5% ($p < 0,001$). Пропорційно потужності лівого шлуночка збільшувалася його робота. Так, Р

була найбільшою в 1 групі, збільшувалася на 19% ($p = 0,004$) проти доопераційного рівня, що на 17,5% ($p = 0,023$) перевищувало рівень 2 групи, на 13,2% ($p = 0,046$) – 3 групи, на 20,1% ($p = 0,008$) – 4 групи. Загалом, через 1 добу після операції кровообіг зі сформованого перед операцією помірно-нормодинамічного типу при застосуванні симетикону змінювався на нормодинамічний, у хворих, які отримували L-аргінін, лишився на попередньому рівні (2 група) або переходив у нормодинамічний (4 група). При застосуванні метоклопраміду та прозерину формувалася помірно-гіпердинамічний тип, на що вказувала величина СІ, яка на 29,2% ($p < 0,001$) перевищувала показник 2 групи, на 25% ($p < 0,001$) – 4 групи, на 13,6% ($p = 0,025$) – 3 групи. Через 1 добу після операції також відбувалися зміни в стані про- та протизапальної систем. Рівні лейкоцитів та фібриногену в 1 групі були найвищими, перевищували норму на 80,1% ($p < 0,001$) і 144% ($p < 0,001$) відповідно та супроводжувалися десятикратним зростанням ЛШ понад норму. У групах, де застосовувався L-аргінін, прояви запальної відповіді були найменшими. Так, у обстежених 2 групи кількість лейкоцитів зменшувалася на 14,8% ($p = 0,026$) відносно доопераційної та була меншою, ніж у 1 та 3 групах на 31,58% ($p < 0,001$) і 24% ($p = 0,015$) відповідно. У групі симетикону рівень лейкоцитів та фібриногену залишався на доопераційному рівні. Про зміни імунної регуляції організму в усіх групах свідчили про- та протизапальна ланки цитокінової реакції. Найбільші зміни відбувалися в 1 та 3 групах. Так, у цих групах рівень TNF α підвищувався на 72,7% ($p = 0,02$) і 181% ($p = 0,008$) відносно доопераційного рівня, проте залишався нижчим за норму. В цей же час, рівень TNF α в групах, де застосовувався L-аргінін (2 та 4), статистично значуще не відрізнявся від доопераційного. Прозапальний IL-1 α знижувався на 296% ($p < 0,001$) у 1 групі і на 588% ($p < 0,001$) у 3 групі. Це вказувало на виснаження прозапальної ланки цитокінової відповіді. Водночас, у хворих 2 групи рівень IL-1 α був найбільшим та перевищував рівень 1 групи на 84,7% ($p = 0,003$). У 1, 2 та 3 групах активувалася протизапальна ланка цитокінової системи, на що вказувало зростання протизапального IL-10, рівень якого був найбільшим у 2 групі та на 163% ($p < 0,001$) перевищував норму. Аналіз електролітного складу крові не виявив статистично значущих відмінностей між рівнями Na $^+$ та Cl $^-$ у хворих всіх груп. Між тим, у 2 групі спостерігалася збільшення рівнів Ca $^{2+}$ та K $^+$. У 2 групі рівень K $^+$ перевищував норму на 5%

($p < 0,001$) та на 13,6% ($p < 0,001$) показник 4 групи. В обстежених 2 групи зростав рівень Ca^{2+} , значення якого було вищим за показники 3 та 4 групи на 18,2% ($p = 0,015$) та 18,3% ($p = 0,030$) відповідно.

Максимальне зростання ВЧТ у хворих усіх груп ми спостерігали на 2 добу після операції. При цьому кількість хворих з підвищеним ВЧТ була різною по групах. Так, у 1, 3 і 4 групах 100% хворих мали підвищений ВЧТ, натомість у 2 групі 20% хворих мали нормальне його значення. Середнє значення ВЧТ перевищувало норму у хворих 1 групи на 48,5% ($p < 0,001$), 2 – на 45,7% ($p = 0,002$), 3 – на 48,5% ($p < 0,001$), 4 – на 48,9% ($p < 0,001$). У більшості хворих усіх груп рівень ВЧТ не досягав ВЧГ 2 ступеня. ВЧГ 3 та 4 ступенів не було зареєстровано в жодній групі. ПТ лишався в межах норми та статистично

значуще не відрізнявся між групами. Через 3 доби після операції ВЧТ в усіх групах знижувався. Найбільша кількість хворих з підвищеним ВЧТ була в 1 та 4 групах – 58,8% та 48,5% відповідно. У цих групах його середнє значення перевищувало норму на 27% ($p = 0,037$) та 39,6% ($p < 0,001$), проте не досягало ВЧГ 1 ступеня. У хворих 2 та 3 групи середнє значення ВЧТ було нижче відносно доопераційного рівня на 30,9% ($p < 0,001$) і 30,1% ($p = 0,04$). При зниженні ВЧТ через 3 доби після операції значно зменшувалася частота розвитку моторно-евакуаторних порушень в усіх групах. Це підтверджувалося тим, що затримку відходження газів ми спостерігали лише в 16% хворих групи симетикону, у 14,8% – симетикону та L-аргініну і в 7,4% – неостигміну. При цьому, в усіх хворих 2 групи спостерігалось самостійне відходження газів.

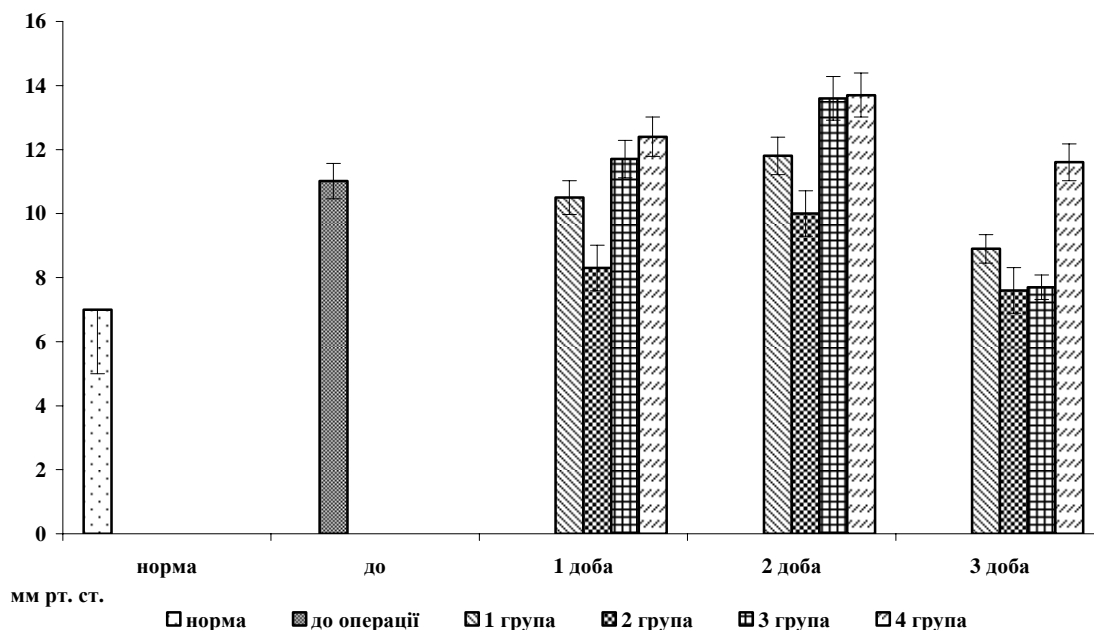


Рис. 1. Динаміка рівня ВЧТ на етапах обстеження

зниження ВЧТ та зменшення проявів моторно-евакуаторних порушень ШКТ формували гемодинамічну реакцію. У 1 та 3 групах явища периферичного вазоспазму посилювалися. ЗПОС у 3 групі перевищував норму на 56,2% ($p < 0,001$), у 1 групі – на 22,6% ($p < 0,001$). Зміни ППОС були аналогічними. Разом з тим, у групах, де застосовувався L-аргінін, явища периферичного вазоспазму зменшувалися. Так, у 2 групі рівень ЗПСС (рис. 2) перевищував норму лише на 30,4% ($p < 0,001$), ППОС – на 11,8% ($p = 0,002$). Аналогічно зменшувався периферичний судинний опір і в 4 групі, що свідчило про здатність L-

аргініну зменшувати явища периферичної вазоконстрикції. Зменшення проявів парезу кишечника, зниження ВЧТ та зміна периферичного судинного тону формували зміни в роботі серцевого м'язу, що впливало на серцевий викид. У хворих 1 групи збільшення ЗПОС викликало додаткове навантаження на серцевий м'яз та призводило до зменшення серцевого викиду. На це вказувало зниження УО, значення якого при застосуванні прозерину було меншим за норму на 16,2% ($p = 0,012$). Аналогічна картина спостерігалася при використанні симетикону. Водночас, у хворих 2 та 4 груп УО та УІ знаходилися на

попередньому рівні, статистично значуще не відрізнялися від доопераційних. Зміни УО та УІ супроводжувалися компенсаторною тахікардією, яка зберігалася в усіх групах та була сталою. Збереження тахікардії впливало на ХОК, величина якого в 1 групі на 26% ($p=0,001$) перевищувала початкову та на 23,8% ($p<0,001$) показник 2 групи. Аналогічно змінювався ХОК у 3 групі – на 12% ($p=0,046$) перевищував доопераційний, на 16,4% ($p=0,01$) – 2 групи, на 11,4% ($p=0,048$) – 3. У цей же час, у 2 та 4 групах ХОК лишався на сталому рівні, статистично значуще не відрізняючись від доопераційного. У хворих 1 групи

збереження тахікардії, зменшення УО при збільшенні постнавантаження призводили до змін РЛШ та Р. При застосуванні прозерину робота лівого шлуночка перевищувала доопераційний рівень на 22,3%, норму - на 23,9% ($p<0,001$). Потужність лівого шлуночка зменшувалася та була нижчою за норму на 9,5% ($p=0,006$). Це призвело до зниження СІ та переходу гемодинаміки з помірно-гіпердинамічного в нормодинамічний тип. В обстежених 2, 3 та 4 груп РЛШ лишалася на попередньому рівні. Водночас, у 2 та 4 групах Р збільшувалася. Так, при застосуванні метопролола та L-аргініну Р була найбільшою.

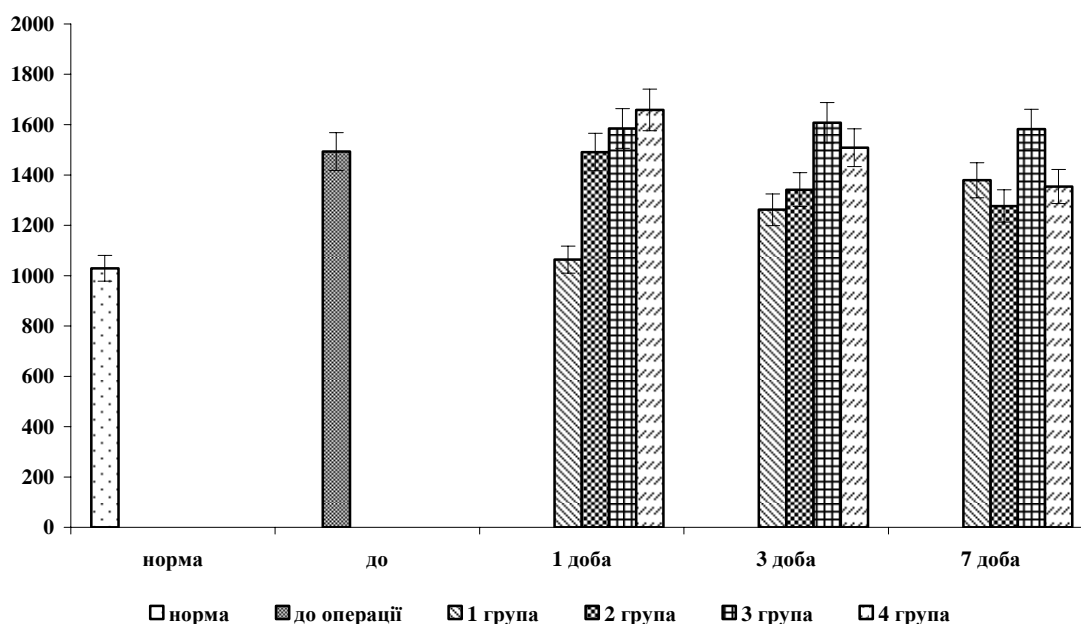


Рис. 2. Динаміка ЗПОС на етапах дослідження (дин. × с × см²)

Разом зі зменшенням проявів порушень моторики ШКТ через 3 доби після операції явища запальної відповіді також зменшувалися. Найбільше запальна реакція зменшувалася у 4 групі, про що свідчили нормалізація рівнів лейкоцитів, зменшення значення фібриногену та ЛШ. У 1 групі також зберігалася тенденція до зниження явищ запальної відповіді, проте рівень лейкоцитів та фібриногену був найбільший. Рівень прозапального TNF α у 2 групі лишався на попередньому рівні та статистично значуще не відрізнявся від доопераційного, у 3 групі – знижувався, що на 386% ($p<0,001$) було нижчим за норму. Водночас, у 1 та 4 групах відбувалося зростання TNF α . У 2 групі зберігалася тенденція до нормалізації IL-1 α , рівень якого був найвищим серед груп, де застосовувався симетикон, IL-1 α перебував на попередньо зниженому рівні.

Водночас, у 1 групі зберігалася тенденція до подальшого зниження IL-1 α , який на 306% ($p<0,001$) був нижчим за норму. Це свідчило про напруженість запальної системи цитокінової імунної відповіді. У 1, 2 та 3 групах відбувалося зниження IL-10, а в 4 групі – його підвищення. При цьому у 1 та 2 групах рівень IL-10 перевищував норму на 60,9% ($p<0,001$) та 80,4% ($p<0,001$), а в 3 та 4 – перебував у межах норми.

Через 7 діб після операції на черевній порожнині у 100% обстежених було наявне самостійне відходження газів. Проте у деяких хворих лишалися неприємні відчуття. Так, 11,5% хворих 1 групи відчували переповнення в животі, 7,6% – нудоту, у 3,8% – було наявне здуття живота. Водночас, у 2 та 4 групах не було зареєстровано жодного випадку нудоти. Здуття живота, що супроводжувалося відчуттям переповнення в

животі, було наявним у 8,4% обстежених 2 групи. Вищевикладене свідчило про те, що під впливом L-аргініну прискорювалося відновлення активної моторно-евакуаторної діяльності ШКТ та зменшувалися неприємні суб'єктивні відчуття на 7 добу післяопераційного періоду. Нормалізація пасажу по кишечнику призводила до змін гемодинаміки. Явища периферичного вазоспазму зберігалися в усіх групах, проте тенденція до змін ЗПОС та ППОС у групах була різною. Так, у 2 та 4 групах ЗПОС продовжував знижуватися. Разом з цим, на продовження посилення периферичного вазоспазму у 1 групі вказувало зростання ЗПОС на 34% ($p < 0,001$) та ППОС – на 7% ($p = 0,049$) відносно до норми. У 3 групі також зберігалися явища периферичного вазоспазму, причому рівень ЗПОС та ППОС тут був найбільшим. Так, ЗПОС у 3 групі на 23,9% ($p < 0,001$) перевищував показник 2 групи, на 16,8% ($p = 0,002$) – 4, на 14,7% ($p = 0,05$) – 1. Зменшення постнавантаження у 2 та 4 групах полегшувало роботу серця. На це вказували сталі показники УО та УІ, які не змінювалися відносно до попереднього етапу, проте були дещо нижчими за норму. Для підтримання ХОК на сталому рівні при дещо зниженому серцевому викиді спостерігалася компенсаторна тахікардія, проте зберігалася тенденція донормалізації ЧСС, величина якої була нижчою за доопераційну у 2 групі на 8,9% ($p = 0,024$), в 4 – на 23,6% ($p < 0,001$). РЛШ в 2 та 4 групах статистично значуще не відрізнялася від норми. При цьому відбувалося збільшення потужності лівого шлуночка. Р у 2 групі перевищувала доопераційний рівень на 58,8% ($p < 0,001$), на 28,6% ($p < 0,001$) – норму. Аналогічно збільшувалася Р у 4 групі. Разом з цим, посилення постнавантаження у 1 та 3 групах призводило до збільшення навантаження на серцевий м'яз. Це призводило до зниження серцевого викиду, на що вказували УО та УІ, значення яких у 1 групі були меншими за норму на 25,5% ($p < 0,001$) і 30,6% ($p < 0,001$) відповідно, у 3 групі – на 35% ($p < 0,001$) та 9,1% ($p = 0,037$). Зниження серцевого викиду компенсувалося підвищеною ЧСС та підтримувала ХОК на підвищених значеннях РЛШ та Р у 1 групі статистично значуще не відрізнялася від норми. У 3 групі РЛШ була найбільшою серед усіх груп та перевищувала показник 1 групи на 20% ($p < 0,001$), 2 – на 23,3% ($p < 0,001$), 4 – на 36% ($p < 0,001$). У цей же час, Р у 3 групі лишалася на попередньому рівні та була меншою за норму на 11,4% ($p < 0,001$). На фоні відновлення пасажу по ШКТ, нормалізації показників гемодинаміки явища запальної відповіді через 7 діб після

операції зменшувалися. Так, у 1 групі кількість лейкоцитів перевищувала норму на 14,8% ($p = 0,042$), показники 2 та 3 груп – на 18,8% ($p = 0,007$) та 11,5% ($p = 0,026$) відповідно. Водночас, кількість лейкоцитів у 2, 3 та 4 групах поверталася до норми. Рівень фібриногену в усіх групах також зменшувався та статистично значуще не відрізнявся поміж ними. Аналогічно в усіх групах зменшувався ЛШ. У 1 групі зберігалася тенденція до зниження прозапальних ІЛ-1 α та TNF α , а їх рівні були нижчими за норму на 503% ($p < 0,001$) та 57,9% ($p < 0,001$). У 3 та 4 групах рівень ІЛ-1 α також був нижчим за норму, проте лишався на попередньому рівні. У 2 групі рівень ІЛ-1 α був найвищим, перевищуючи значення 1 групи на 367% ($p < 0,001$), 3 – на 314% ($p < 0,001$), 4 – на 400% ($p < 0,001$). При цьому рівень TNF α у 2 групі лишався на попередньому рівні. У 1 групі відбувалося підвищення протизапального ІЛ-10, рівень якого перевищував норму та показники 3 і 4 груп на 78,2% ($p < 0,001$), 124% ($p < 0,001$) та 60,2% ($p = 0,001$) відповідно. Це свідчило про збереження запальної реакції при застосуванні прозерину навіть через 7 діб після операції.

Аналіз кінцевих та прикінцевих результатів лікування виявив, що найбільш швидке відновлення перистальтики після операції було у хворих 2 групи. Так, при застосуванні метоклопраміду та L-аргініну самостійне відходження газів спостерігалася через 2,22 доби після операції. Це на 21,8% ($p = 0,001$) було меншим за показник 1 групи, на 29,7% ($p < 0,001$) – 3 групи, на 26,6% ($p = 0,003$) – 4 групи. Більш швидке відновлення перистальтики сприяло скороченню тривалості перебування у ВАІТ. Так, у хворих 2 групи тривалість перебування у ВАІТ була найменшою. Тривалість перебування в стаціонарі статистично значуще не відрізнялася поміж груп. 100% хворих 3 та 4 груп та абсолютна більшість обстежених 1 та 2 групи на 28 добу після операції досягли VIII рівня якості життя за шкалою RLAS, що свідчило до їх повернення до звичайного життя.

ВИСНОВКИ

1. Гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини супроводжуються моторно-евакуаторними розладами ШКТ, помірною внутрішньочеревною гіпертензією, гемодинамічними змінами у вигляді підвищення роботи лівого шлуночка при зменшенні його потужності, збільшенням периферичного судинного опору на тлі зменшення УО.

2. При стандартній стимуляції ШКТ (метоклопрамід + неостигмін) у більшості хворих з

першої доби після операції розвиваються післяопераційні порушення моторики ШКТ, які досягають свого максимуму через 2-3 доби після операції та супроводжуються підвищенням ВЧТ, наростаючим збільшенням судинного опору, підвищеною РЛШ при зменшеній його потужності та запальною відповіддю організму, яка зберігається понад 7 діб після операції.

3. Найбільш швидке відновлення перистальтики настає при включенні до терапії L-аргініну і супроводжується поступовим зменшенням постанавантаження, сталою РЛШ при збільшенні його потужності та більш швидким нівелюванням запальної відповіді організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калинин А.В. Использование эспумизана для нормализации моторной функции кишечника при послеоперационном его парезе / А.В. Калинин, Л.И. Бутрова // Consilium medicum = Гастроэнтерология. - 2006. - №2 - С.64-68.

2. Функциональное состояние микроциркуляции кишечника при разлитом перитоните / А.А. Колосовских, С.Л. Кан, Ю.А. Чурляев, О.С. Золоева [и др.] // Общая реаниматология. - 2012. - Т. 2, N 8. - С. 33-37.

3. Chewing gum reduces postoperative ileus after open appendectomy / M.N. Ngowe, V.C. Eyenga, B.H. Kengne [et al.] // Acta Chir. Belg. - 2010. - Vol. 110. - P. 195-199.

4. Elsner J.L. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction / J.L. Elsner, J.M. Smith, C.R. Ensor // Ann. Pharmacother. - 2012. - Vol. 46. - P. 430-435.

5. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence of prolonged ileus in elective colon

resections / R.Kuruba, N. Fayard, D. Snyder [et al.] // Am. J. Surg. - 2012. - Vol. 204. - P. 613-618.

6. Johnson M.D. Current therapies to shorten postoperative ileus / M.D. Johnson, R.M. Walsh // Cleve Clin. J. Med. - 2009. - Vol. 76. - P. 641-648.

7. New therapeutic strategies for postoperative ileus / S.H. van Bree, A. Nemethova, C. Cailotto, P.J. Gomez-Pinilla [et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. - 2012. - Vol. 9, N 11. - P. 675-683.

8. Post-operative ileus in hemicolectomy for cancer: open versus laparoscopic approach / F. Procacciante, M. De Luca, V. Abilalaj [et al.] // Ann. Ital. Chir. - 2013. - Vol. 84. - P. 557-562.

9. Role of the vagus nerve on the development of postoperative ileus / Z. Gao, M.H. Muller, M. Karpitschka, S. Mittler [et. al.] // Langenbecks Arch. Surg. - 2010. - Vol. 395. - P. 407-411.

REFERENCES

1. Kalinin AB., Butrova LI. [Espumizan use for normalization of intestinal motor function in post-operative paresis]. Consilium medicum. Gastroenterologiya. 2006;2:64-68. Russian.

2. Kolosovskikh A, Kan SL, Churlyayev YuA, Zoloeva OS. [Functional state of intestinal microcirculation in diffuse peritonitis]. Obshchaya reanimatologiya. 2012;8(2):33-37. Russian.

3. Ngowe MN, Eyenga MN, Ngowe VC. Chewing gum reduces postoperative ileus after open appendectomy. Acta Chir Belg. 2010;110:195-9.

4. Elsner JL, Smith JM, Ensor CR. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction. Ann Pharmacother. 2012;46:430-5.

5. Kuruba R, Fayard N, Snyder D. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence

of prolonged ileus in elective colon resections. Am J Surg. 2012;204:613-8.

6. Johnson MD, Walsh RM. Current therapies to shorten postoperative ileus. Cleve Clin J Med. 2009;76:641-8.

7. van Bree SH, Nemethova A, Cailotto C, Gomez-Pinilla PJ. New therapeutic strategies for postoperative ileus. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(11):675-83.

8. Procacciante F, De Luca M, Abilalaj V. Post-operative ileus in hemicolectomy for cancer: open versus laparoscopic approach. Ann Ital Chir. 2013;84:557-62.

9. Gao Z, Muller MH, Karpitschka M, Mittler S. Role of the vagus nerve on the development of postoperative ileus. Langenbecks Arch Surg. 2010;395:407-11.

Стаття надійшла до редакції
24.11.2014



Р.Н. Молчанов¹,
О.Б. Блюсс²

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА И ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»¹

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

Университетский колледж Лондона, Институт женского здоровья, отдел женской онкологии²
Лондон, Великобритания

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»¹

Dzerzhinskogo Str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: rob_molch@yahoo.com

University College London, Institute for Women's Health, Department of Women's Cancer²
London, United Kingdom

Ключевые слова: опухоль, мочевого пузыря, прогнозирование, рецидив, пробиотики
Key words: tumors, urinary bladder, prognosis, recurrence, infection, probiotics

Реферат. Прогнозування рецидивів пухлин сечового міхура з урахуванням факторів ризику й особливостей лікування. Молчанов Р.М., Блюсс О.Б. Мета дослідження - вивчити можливості прогнозування рецидиву пухлин сечового міхура з урахуванням клініко-морфологічних особливостей захворювання та проведення передопераційної внутрішньоміхурової інстиляції пробиотика *Aerococcus viridans* 167. 190 пацієнтів, оперованих з приводу пухлин сечового міхура, спостерігали протягом від 1 до 73 місяців (середнє – 35,2 міс.). 51 пацієнту до стандартного лікування додана одноразова передопераційна внутрішньоміхурова інстиляція пробиотика *Aerococcus viridans* 167. Виявлені випадки рецидиву пухлин покладені в основу розробки математичних правил прогнозування рецидиву, для створення яких використовувалися логістична регресія і метод опорних векторів. Зі 190 пацієнтів у 132 (69,5%) виявлено перехідноклітинний рак (ПКР) у стадії Ta-T1, у 58 (30,5%) - перехідноклітинна папілома сечового міхура (ПП). Рецидиви пухлини виявлені в 52 (27,4%) хворих, середній час спостереження яких становив 14,7 (1-50 міс.) У хворих на ПКР рецидиви спостерігалися у 36 (37%) з 96 пацієнтів, які не отримували інстиляцію пробиотика і в 7 (19%) з 36 після його використання ($p < 0,05$). У групі ПП не виявлено достовірних ознак впливу інстиляції пробиотиків на кількість рецидивів. Отримано класифікаційні правила, які дозволяють прогнозувати ризик рецидиву пухлин сечового міхура з урахуванням гістологічних характеристик і застосування пробиотика. Передопераційна інстиляція пробиотика *Aerococcus viridans* 167 у хворих на ПКР TaT1 знижує частоту рецидивів з 37% до 19% ($p < 0,05$). Змінні «Кількість пухлин» і «Максимальний розмір пухлини», а також їх співвідношення є інформативними прогностичними параметрами. Отримані правила можуть бути рекомендовані для спостереження за пацієнтами після хірургічного втручання з метою своєчасного виділення групи пацієнтів з підвищеним ризиком рецидиву.

Abstract. Prediction of bladder tumor relapse based on the risk factors and characteristics of the treatment. Molchanov R.N. , Blyuss O.B. Objectives. To investigate the possibility of predicting recurrence of bladder tumors based on the clinical and morphological features of the disease and preoperative intravesical instillation of probiotic *Aerococcus viridans* 167. 190 patients operated for bladder tumors have been observed for a period from 1 to 73 months (mean 35.2 months). In 51 patients one single preoperative intravesical instillation of probiotic *Aerococcus viridans* 167 was added to a standard treatment. Reported cases of recurrence of tumors were used as a basis for the development of mathematical rules for predicting recurrences. These rules have been used to create a logistic regression and support vector machines. Of 190 patients, in 132 (69,5%) transitional cell carcinoma (TCC) in the stage T_a-T_1 , in 58 (30,5%) - transitional cell papilloma of the bladder (TCP) was identified. Recurrences were detected in 52 (27.4%) patients, mean time of observation was 14.7 (1-50 months). In patients with TCC recurrence was observed in 36 (37%) of 96 patients not treated with probiotic instillation vs 7 (19%) of 36 after probiotic use ($p > 0,05$). In TCP group no significant signs of the instillation influence of probiotics on the number of relapses were revealed. Classification rules that can predict the risk of recurrence of bladder tumors based on histological characteristics and application of probiotic were obtained. Preoperative instillation of probiotic *Aerococcus viridans* 167 in TCC TaT1 patients reduces the recurrence rate from 37% to 19% ($p < 0,05$). Variables "Number of tumors" and "Maximum tumor size," and their relationship are informative prognostic parameters. The rules obtained may be recommended to follow up patients after surgery for timely distinguishing group of patients with increased risk of bladder tumor recurrence.

Рак мочевого пузыря является вторым по частоте среди злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы. До 75% опухолей мочевого пузыря являются немышечноинвазивными и отличаются склонностью к частым рецидивам, которые наблюдаются в 30-80% в зависимости от гистопатологических особенностей и наличия ряда факторов риска [12]. Необходимость прогнозирования риска рецидива определяется выбором тактики ведения пациентов после хирургического вмешательства, которая регламентирует проведение адьювантных процедур и сроки наблюдения. Существующие прогностические системы используют ряд клиничко-патогистологических характеристик опухолей мочевого пузыря [6]. В то же время они не учитывают влияния адьювантных методов лечения (профилактики) на риск развития рецидива опухоли.

Основным методом профилактики рецидивов поверхностных опухолей мочевого пузыря является локальное воздействие на слизистую оболочку мочевого пузыря химиотерапевтическими и иммунными препаратами. Адьювантные инстилляци в мочевой пузырь химиопрепаратов, которые приводят к деструкции флотирующих опухолевых клеток или резидуальных опухолей снижают частоту рецидивов поверхностных опухолей низкой градации [6]. В отношении опухолей высокой градации более эффективны внутривезикулярные инстилляци вакцины БЦЖ, противоопухолевое действие которой основано на активации противоопухолевого иммунитета [4]. Умеренная эффективность указанных методов адьювантной терапии поверхностного рака мочевого пузыря в сочетании с частыми побочными эффектами [7] стимулирует поиск новых методов профилактики рецидивов и прогрессии заболевания.

Перспективным направлением в профилактике рецидивов опухолей мочевого пузыря является применение пробиотиков, у которых обнаружены не только способности к иммуномодуляции, антагонистическому действию по отношению к уропатогенной микрофлоре, но и к подавлению роста опухолевых клеток. В настоящее время большинство научных работ посвящены исследованию лечебно-профилактического противоопухолевого эффекта пробиотиков при пероральном приеме, в эксперименте на животных и на культурах клеток. В то же время их клинический эффект при непосредственном воздействии на опухоли мочевого пузыря является мало изученным [10, 11]. Наиболее исследованными пробиотиками в

настоящее время являются бактерии *Lactobacillus*. Кроме того, получены результаты, подтверждающие наличие противоопухолевого эффекта у пробиотика *Aerococcus viridans 167* на культурах клеток в эксперименте на животных, а также получены данные по влиянию на состояние местного иммунитета у больных с опухолями мочевого пузыря при ограниченном клиническом использовании [1, 2, 3].

Представляется целесообразным учет профилактического эффекта адьювантной терапии с целью уточнения прогнозирования рецидива опухоли мочевого пузыря, а также для оценки эффективности избранного метода лечения.

Цель работы – изучить возможности прогнозирования рецидива опухолей мочевого пузыря с учетом клиничко-морфологических особенностей заболевания и проведения предоперационной внутривезикулярной инстилляци пробиотика *Aerococcus viridans 167*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включены 190 больных, проходивших лечение в урологическом отделении № 2 КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» г. Днепропетровска в течение с января 2007 по декабрь 2009 года. Пациенты оперированы по поводу опухолей мочевого пузыря. В пред- и послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение. 51 пациенту проводили инстилляцию 10 мл пробиотического препарата а-бактерин, содержащего 10^8 бактерий/мл *Aerococcus viridans 167*, которую осуществляли по катетеру, введенному в мочевой пузырь однократно за 1-3 суток до оперативного вмешательства. В дальнейшем пациенты получали стандартную терапию, регламентированную утвержденными протоколами лечения пациентов, страдающих опухолями мочевого пузыря. Исследование проведено в рамках протокола, разработанного в соответствии с требованиями Хельсинской декларации 1974 г. и утвержденного этическим комитетом. Все больные наблюдались до июня 2012 года, в соответствии со стандартами наблюдения за пациентами с опухолями мочевого пузыря.

Выявленные случаи рецидива опухолей положены в основу разработки математических правил прогнозирования рецидива, для создания которых использовались логистическая регрессия и метод опорных векторов. Оценка качества регрессионных моделей проведена на основе ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 190 больных в возрасте от 22 до 84 года (средний возраст $63,1 \pm 11,1$ (M $\pm\sigma$)), из них мужчин – 164, женщин – 26. У 145 (76,3%) пациентов диагноз установлен впервые, в то время как у 41 (21,6%) – выявлен рецидив, у 4 (2,1%) – опухоли рецидивировали 2 и более раз.

Переходноклеточная папиллома мочевого пузыря выявлена у 58 (30,5%), немышечноинвазивный переходноклеточный рак – у 132 (69,5%) пациентов: в стадии T_a у 6 (3,2%), T₁ – 126 (66,3%), согласно классификации TNM 2009 г., который был представлен высоким 59 (31,1%) и умеренным 73 (38,4%) уровнем дифференцировки. У 138 (72,6%) пациентов выявлена 1 опухоль, у 25 (13,2%) – 2, у 14 (7,4%) – 3-7, более 7 – у 13 (6,8%) пациентов. Максимальный диаметр выявленных опухолей составил от 2 до 50 мм (средний диаметр $20,1 \pm 11,1$ (M $\pm\sigma$)).

Признаки инфекции мочевых путей (ИМП), характеризующиеся наличием лейкоцитурии более 10 лейкоцитов в поле зрения или более 4000 в 1 мл, сочетающиеся с позитивным бактериологическим анализом мочи, выявлены у 49 (25,7%) обследуемых.

159 (83,6%) пациентам выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря, 25 (13,2%) – открытая резекция мочевого пузыря, 6 (3,2%) – резекция мочевого пузыря с уретеростомией.

Адьювантную терапию проводили 24 (12,6%) пациентам, из них 19 (10,0%) – однократную послеоперационную инстилляцию, 4 (2,1%) – повторные инстилляции доксорубицина, 1 (0,5%) – системную химиотерапию.

Рецидивы опухоли наблюдали у 52 (27,4%) больных, среднее время наблюдения которых составило 14,7 (1-50 мес.), среднее время наблюдения пациентов без рецидива составило 43,7 (28-73 мес.). В группе с переходноклеточной папилломой из 43 больных, не получавших инстилляцию а-бактерина, рецидив развился у 7 (16%), в то время как после применения пробиотика – у 2 (13%) из 15 ($p > 0,05$). В группе с немышечноинвазивным переходноклеточным раком рецидивы наблюдались у 36 (37%) из 96 пациентов не получавших инстилляцию пробиотика и у 7 (19%) из 36 после его использования ($p < 0,05$).

Для прогнозирования рецидива немышечноинвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря использовали логистическую регрессию как один из наиболее распространенных методов прогноза реализации некоторого события по значениям множества признаков.

Введены следующие обозначения: зависимая переменная Y («Наличие рецидива после лечения»), принимающая одно из двух возможных значений 0 или 1, и независимые переменные x_1, x_2, \dots, x_5 , соответствующие параметрам «Лейкоцитурия», «Уровень дифференцировки», «Количество рецидивов до операции», «Количество опухолей», «Максимальный размер опухоли», (в соответствии со стадией T). Данные независимые переменные были выделены как наиболее информативные [6].

Известно, что, логистическая регрессия позволяет предсказать непрерывную переменную со значениями на отрезке [12] при произвольных значениях независимых переменных [9]. Это достигается применением следующего преобразования:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-X)}$$

где Y – результирующий признак, характеризующий вероятность того, что произойдет интересующее событие (рецидив после лечения), $X = c_0 + c_1x_1 + c_2x_2 + c_3x_3 + c_4x_4 + c_5x_5$.

Здесь x_1, x_2, \dots, x_5 – предикторные переменные, c_j – коэффициенты регрессии.

Для каждой из рассматриваемых задач среди всех независимых переменных были выбраны такие, которые доставляют наилучшие результаты классификации.

Немышечноинвазивный рак, без применения пробиотика (96 больных):

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-X)}$$

где Y – «Наличие рецидива»,

$$X = -0.228 + 0.158 \cdot x_4 - 0.046 \cdot (x_5 / x_4),$$

x_4, x_5 – количество опухолей и максимальный диаметр опухоли соответственно.

Площадь под ROC-кривой: AUC=0.732 (рис. 1). Значения специфичности и чувствительности для различных значений порога отсечения отражены в таблице 1.

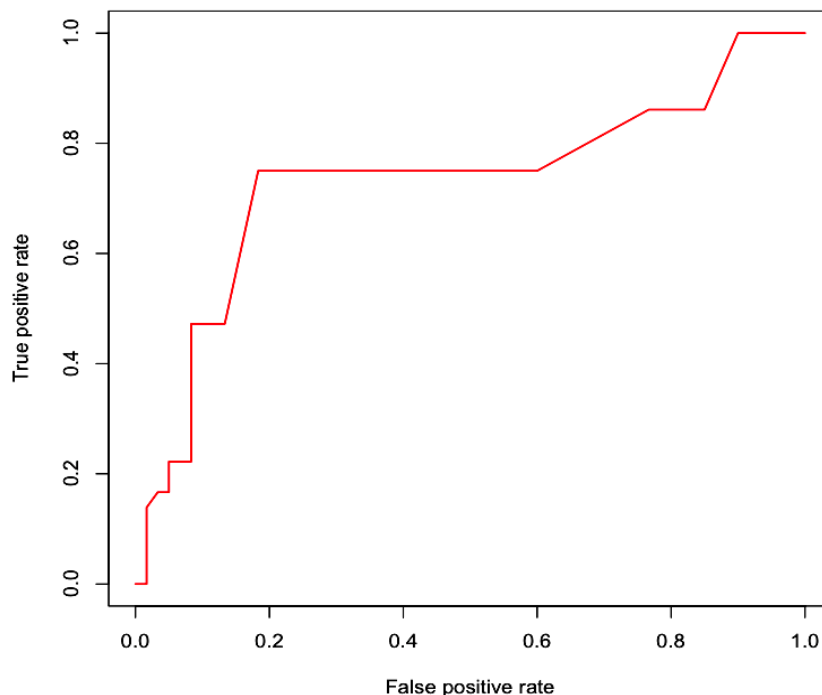


Рис. 1. ROC – кривая для прогнозирования рецидива в группе больных с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря

Немышечноинвазивный рак, с применением пробиотика (36 больных):

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-X)}$$

где Y – “Наличие рецидива”,

$$X = -4,287 + 0,112 \cdot x_5,$$

x_5 – максимальный диаметр опухоли.

Площадь под ROC-кривой: AUC=0,8 (рис. 2).

Значения специфичности и чувствительности для различных значений порога отсечения представлены в таблице 2.

Для подтверждения полученных правил была произведена классификация с использованием метода опорных векторов – одного из наиболее

распространенных среди используемых для решения задач классификации [5]. Этот метод основан на переводе исходных векторов данных в пространство более высокой размерности с последующим поиском разделяющей гиперплоскости. При этом из всех возможных разделяющих гиперплоскостей выбирается оптимальная, расстояние от которой до каждого из классов будет максимальным. Под классами в нашем случае понимаются группа пациентов, у которых имел место рецидив, и группа пациентов без рецидива. Полученная на основе метода опорных векторов классификация урологических пациентов с учетом возможного рецидива совпала по своим характеристикам и набору независимых переменных с результатами логистической регрессии, что подтверждает ее достоверность.

Таблица 1

Значения специфичности и чувствительности у больных с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря

Показатели	Значение порога		
	0,192	0,273	0,409
Специфичность	6 из 60	14 из 60	49 из 60
Чувствительность	36 из 36	31 из 36	27 из 36

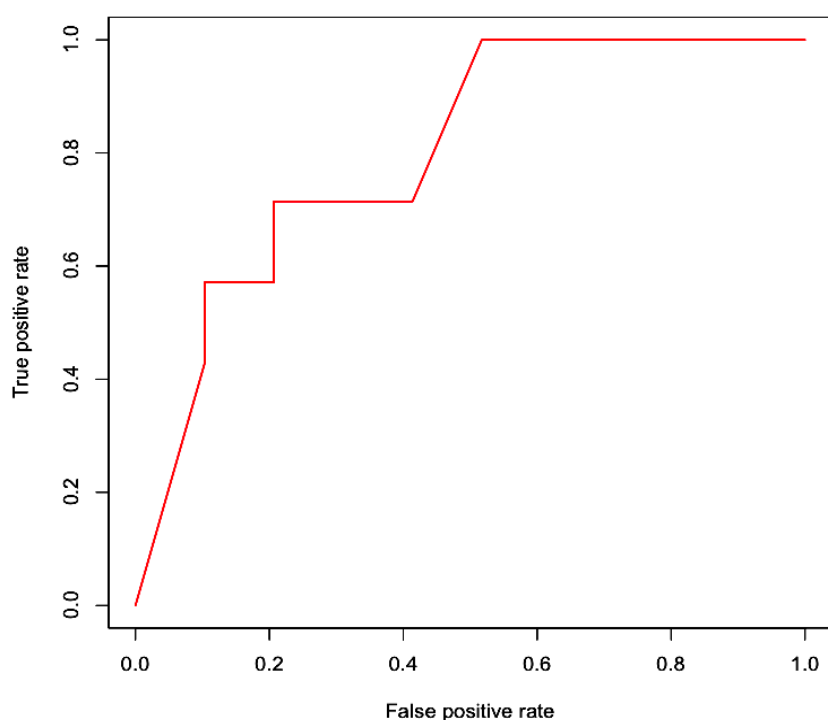


Рис. 2. ROC – кривая для прогнозирования рецидива в группе больных с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря на фоне использования *Aerococcus viridans 167*

Прогнозирование рецидива опухолей мочевого пузыря является важным инструментом определения тактики дальнейшего лечения. Современные системы прогнозирования предполагают разделение пациентов с немышечноинвазивным раком на группы риска на основании

учета таких факторов, как возраст, пол, количество опухолей, размер опухоли, частота рецидивов, глубина инвазии, наличие сопутствующего рака *in situ*, уровня дифференцировки опухоли [6].

Таблица 2

Значения специфичности и чувствительности у больных с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря

Показатели	Значение порога		
	0.114	0.183	0.408
Специфичность	14 из 29	23 из 29	26 из 29
Чувствительность	7 из 7	5 из 7	4 из 7

При разработке математических правил нами учтены данные не только пациентов с немышечноинвазивным раком, но и с переходноклеточной папилломой, поскольку во всех случаях использовано однотипное оперативное лечение в объеме резекции мочевого пузыря. Данные пациенты не нуждались в лучевой или системной химиотерапии и подлежали наблюдению путем проведения регулярных цистоскопий в соответствии с современными стандартами. Уста-

новлено, что прогностически значимыми параметрами являются как размер опухоли и количество опухолей, что подтверждается данными других исследователей [6], так и соотношение этих параметров.

Анализ полученных данных позволяет отметить различие прогностических правил при использовании внутривезикулярных инстилляций *Aerococcus viridans 167*, что свидетельствует о

необходимости учета особенностей проведенного лечения при прогнозировании.

Принимая во внимание факт, что полученные данные основаны на анализе результатов наблюдения относительно небольшого количества случаев, предложенные математические правила могут совершенствоваться по мере расширения базы данных пациентов с опухолями мочевого пузыря и увеличения длительности наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. При использовании инстилляции пробиотика *Aerococcus viridans* 167 у пациентов с немусечноинвазивным раком мочевого пузыря выявлено снижение частоты рецидивов после оперативного лечения с 37 % до 19% ($p < 0,05$).

2. Переменные «Количество опухолей» и «Максимальный размер опухоли», а также их соотношение являются информативным прогностическим параметром.

3. На основе логистического уравнения регрессии получены решающие правила, позволяющие при заданном пороге достоверно выделить пациентов с возможным рецидивом с учетом применения пробиотика.

4. Полученные правила могут быть рекомендованы для наблюдения за пациентами после хирургического вмешательства с целью своевременного выделения группы пациентов с возможным рецидивным течением заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дослідження дії пробіотичного штаму *A. viridans* 167 на перещеплювані культури клітин / С.А. Риженко, Г.Н. Кременчуцький, М.О. Бредіхіна [та ін.] // *Аналі Мечніковського ін-ту* – 2007. – № 1. – С. 19-22.
2. Молчанов Р.Н. Влияние А-бактерина на показатели местного иммунитета у больных с поверхностным раком мочевого пузыря / Р.Н. Молчанов, И.С. Шпонька, В.Н. Слюсарев // *Урология* – 2012. – № 3. – С. 31-37.
3. Молчанов Р.М. Влияние бактериального фактора на развитие рака мочевого пузыря в эксперименте на животных / Р.М. Молчанов, А.С. Короленко // *Урология*. – 2006. – № 3. – С. 35-37.
4. *Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine* / K. Kawai, J. Miyazaki, A. Joraku [et al.] // *Cancer Science*. – 2013. – Vol. 104, N 1. – P. 22–27.
5. Cristianini N. *An introduction to support vector machines: and other kernel-based learning methods* / N.Cristianini, J.Shawe-Taylor. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2000. – 189 p.
6. *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013* / M. Babjuk, M. Burger, R. Zigeuner [et al.] // *Eur. Urology*. – 2013. – Vol. 64, N 4. – P. 639–653.
7. Efficacy and safety of maintenance intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin and epirubicin for non-muscle invasive bladder cancer / M. Ikeda, T. Motoshima, K. Kurosawa [et al.] // *Hinyokika Kyo* – 2013. – Vol. 59, N 3. – P. 153-157.
8. Gray R. Construction of receiver operating characteristic curves when disease verification is subject to selection bias / R. Gray, C.B. Begg, R.A. Greenes // *Medical Decision Making*. – 1984. – Vol. 4, N 2. – P. 151-164.
9. Hosmer D.W. *Applied logistic regression* / D.W. Hosmer, S. Lemeshow. – 2nd ed. – New York: Wiley, 2000. – 373 p.
10. *Lactobacillus rhamnosus GG induces tumor regression in mice bearing orthotopic bladder tumors* / S.W. Seow, S. Cai, J.N. Rahmat [et al.] // *Cancer Science*. – 2010. – Vol.101, N 3. – P. 751-758.
11. Probiotics and its functionally valuable products-a review. Critical reviews in food science and nutrition / P. Kanmani, R.Satish-Kumar, N.Yuvaraj [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. – 2013. – Vol. 53, N 6. – P.641-658.
12. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy / B.W. van Rhijn, M. Burge, Y. Lotan [et al.] // *Eur. Urology*. – 2009. – Vol. 56, N 3. – P. 430-442.

REFERENCES

1. Ryzhenko SA, Kremenchutsky GN, Bredykhyna MO, Kovalenko SM. [Investigation of probiotic strain *A. viridans* 167 on inoculation on cell culture]. *Annals of Mechnicov Institute*.2007;1:19-22. Ukrainian.
2. Molchanov RM, Shpon'ka IS, Slyusarev VM. [Impact of A-bacterinum on indices of local immunity in patients with superficial cystic cancer]. *Urologija*. 2012;16(3):31-37. Russian.
3. Molchanov RM, Korolenko AS. [Impact of bacterial factor on development of cystic cancer in experiment]. *Urologija*. 2006;10(3):23-26. Ukrainian.
4. Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, Nishiyama H, Akaza H. *Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine*. *Cancer science*. 2013;104(1):22-7. Epub 2012/11/28. doi: 10.1111/cas.12075. PubMed PMID: 23181987.
5. Cristianini N, Shawe-Taylor J. *An introduction to support vector machines : and other kernel-based learning methods*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2000;xiii:189.

6. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology*. 2013;64(4):639-53. Epub 2013/07/06. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PubMed PMID: 23827737.

7. Ikeda M, Motoshima T, Kurosawa K, Fujii Y, Miyakawa J, Kamigaito T, et al. [Efficacy and safety of maintenance intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin and epirubicin for non-muscle invasive bladder cancer]. *Hinyokika Kyo*. 2013;59(3):153-7. Epub 2013/05/02. PubMed PMID: 23633629.

8. Gray R, Begg CB, Greenes RA. Construction of receiver operating characteristic curves when disease verification is subject to selection bias. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1984;4(2):151-64. Epub 1984/01/01. PubMed PMID: 6472063.

9. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley, 2000;xiii:373.

10. Seow SW, Cai S, Rahmat JN, Bay BH, Lee YK, Chan YH, et al. *Lactobacillus rhamnosus GG induces tumor regression in mice bearing orthotopic bladder tumors*. *Cancer science*. 2010;101(3):751-8. Epub 2009/12/18. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01426.x. PubMed PMID: 20015287.

11. Kanmani P, Satish Kumar R, Yuvaraj N, Paari KA, Pattukumar V, Arul V. Probiotics and its functionally valuable products-a review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2013;53(6):641-58. Epub 2013/05/01. doi: 10.1080/10408398.2011.553752. PubMed PMID: 23627505.

12. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *European urology*. 2009;56(3):430-42. Epub 2009/07/07. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.028. PubMed PMID: 19576682.

Стаття надійшла до редакції
27.11.2014



УДК 618.2/.4:613.25:616.151.5

Ю.М. Дука

АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства, гінекології і перинатології
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.О. Дубоссарська)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: rduka@ukr.net

Ключові слова: вагітність, ожиріння, невиношування вагітності, гіперкоагуляція

Key words: pregnancy, obesity, pregnancy losses, hyper coagulation

Реферат. Анализ течения беременности и родов у беременных женщин с избыточным весом. Дука Ю.М. Под наблюдением находились 233 беременные женщины с избыточным весом в возрасте от 18 до 43 лет, которые наблюдались и родоразрешались на базе акушерских отделений коммунального учреждения "Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром "Днепропетровского областного совета". При выполнении исследования сформированы 2 группы: 120 (51,5%) беременных женщин с угрозой прерывания беременности на фоне избыточного веса, которые находились на стационарном лечении с малых сроков гестации, были подданы углубленному исследованию и 113 (48,5%) беременных женщин с ожирением, гестационный процесс у которых оценивался ретроспективно в момент родов. В результате углубленного изучения женщин проспективной группы создан патогенетически обусловленный лечебный алгоритм, который

представлял собой комплексное лечение, которое включало использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, кофакторной витаминотерапии. Это позволило, несмотря на более зрелый возраст женщин проспективной группы, наличие неблагоприятного анамнеза по невынашиванию беременности, высокой частоты угрозы прерывания беременности в первой половине, низкого уровня плацентации, улучшить течение второй половины беременности и снизить число гестационных осложнений и перинатальных потерь.

Abstract. Analysis of pregnancy and childbirth course in pregnant women with excessive weight. Duka Yu.M. Under supervision there were 233 pregnant women with excessive weight aged 18-43 years. Patients were under observation and gave birth on the basis of obstetric units of municipal establishment "Dnepropetrovsk regional perinatal center with in-patient unit of" Dnepropetrovsk regional council". When performing research 2 groups were formed: 120 (51,5%) pregnant women with miscarriage threat against excessive weight being at in-patient treatment since early terms of pregnancy. They underwent in-depth study. 113 (48,5%) pregnant women with obesity with gestation course estimated retrospectively at the time of delivery. As a result of the obtained data in women of prospective group treatment algorithm was developed. This algorithm represented a complex treatment including antiagregant and anticoagulant therapy, co-factor vitamin therapy. Despite a more mature age of women of prospective group, adverse anamnesis by missarriage, high frequency of miscarriage in its first half, low placentation level, this complex allowed to improve course of the second half of pregnancy and to reduce number of gestational complications and perinatal losses.

Вагітність у хворих з ожирінням і метаболічними порушеннями є складною комплексною проблемою. Ці пацієнтки належать до групи найвищого ризику щодо виникнення різних ускладнень соматичного й акушерського характеру, загрозливих здоров'ю і життю як матері, так і плоду [1, 3, 5, 10].

За даними багатьох дослідників, ожиріння взаємопов'язане зі значним ризиком розвитку прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії, перенесеної вагітності або передчасних пологів, а також з підвищенням частоти фетальної макросомії, родової травми новонароджених, материнського травматизму в пологах [1, 2, 4, 7].

Виходячи з вищесказаного, вважаємо актуальною мету дослідження, яка включає аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок з надмірною масою тіла з метою оптимізації тактики ведення вагітних з ожирінням і зниження частоти виникнення у них акушерських та перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано перебіг вагітності й пологів у 233 жінок у віці від 18 до 43 років з надмірною масою тіла, які спостерігалися і були розроджені на базі акушерських відділень комунальної установи "Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром "ДОР". При виконанні досліджень були сформовані 2 тематичні групи вагітних жінок. Першу клінічну групу склали 120 (51,5%) вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної ваги, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плоду і патології ранніх термінів вагітності КЗ "Дніпропетровський

обласний перинатальний центр зі стаціонаром "ДОР" і надалі спостерігалися увесь гестаційний період до моменту пологів. Ця категорія вагітних, з індивідуальної письмової згоди жінки в наукових цілях, окрім чинних протоколів МОЗ України, була піддана поглибленому розширеному обстеженню, в результаті якого була отримана можливість застосування вдосконаленого патогенетично зумовленого лікувального алгоритму з метою зниження у них репродуктивних втрат і поліпшення результатів вагітності. Другу групу склали 113 (48,5%) вагітних жінок з ожирінням, які спостерігалися на базі жіночих консультацій області, із застосуванням у них клінічних протоколів Наказів МОЗ України № 417 „Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги” від 15.07.2011 р. та № 624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р., розроджувалися в акушерських відділеннях вищезгаданої лікувальної установи і були відібрані методом випадкової вибірки з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) на момент постановки на облік. Перебіг гестаційного процесу оцінювався на момент розродження. Жінки II клінічної групи отримували впродовж гестаційного процесу фолієву кислоту (400 мкг на добу до 12 тижнів гестації), при необхідності препарати заліза з урахуванням рівня сироваткового заліза, тобто тільки те лікування, яке регламентоване Наказом МОЗ України №417 без урахування можливих ризиків, пов'язаних з надмірною масою тіла.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1@[6]. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідав нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова,

представлені у вигляді середньої арифметичної (М), стандартної помилки середньої ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), в інших випадках наводяться медіана (Ме) та інтерквартильний розмах [25%; 75%]. Порівняння статистичних характеристик у різних групах проводилося з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): достовірність відмінностей середніх – за критеріями Стьюдента (t) і Манна-Уїтні (U), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), у тому числі з поправкою Йетс (Yates). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичного значення рівня значущості (p) набувало $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних у I клінічній групі становив $30,9 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,0-31,8) року, в II групі – $28,4 \pm 0,5$ (95% ДІ: 27,3-30,4) року ($p < 0,001$ між групами за t-критерієм), тобто жінки II групи були молодші. Середній гестаційний вік на момент узяття на облік становив $9,39 \pm 0,59$ (95% ДІ: 8,22-10,56) тижня і $9,98 \pm 0,39$ (95% ДІ: 9,21-10,74) тижня, відповідно по групах ($p = 0,409$).

Надмірну масу тіла мали 50 (41,6%) жінок I групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2%), II-III ступеня – 11 (9,2%) вагітних, середні ІМТ – $30,6 \pm 0,3$ (95% ДІ: 30,1-31,2) $\text{кг}/\text{м}^2$. У жінок II групи надмірну масу тіла мали 38 (33,6%) пацієнок, ожиріння I ступеня – 57 (50,5%), II-III ступеня – 18 (15,9%) вагітних, середні ІМТ – $31,5 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,4-32,6) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p = 0,145$ між групами по t-критерію). Таким чином, клінічні групи вагітних на момент початку дослідження були статистично порівняними за ІМТ і гестаційним віком ($p > 0,05$).

Кількість вагітностей у жінок проспективної групи була більшою: 2,5 [1,0; 4,0] вагітності проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у II групі ($p = 0,004$ за U-критерієм). У той же час за паритетом майбутніх пологів достовірних відмінностей не виявлено – середня кількість пологів в обох групах становила 1,0 [1,0; 2,0] ($p = 0,811$ за U).

Первинне невиношування вагітності мало місце у 35 (29,2%) і 16 (14,2%) жінок обох клінічних груп ($p = 0,006$ за критерієм χ^2). Вторинне невиношування також частіше реєструвалося у жінок I клінічної групи – 16 (13,3%) проти 5 (4,4%) жінок ретроспективної групи ($p = 0,018$ за χ^2), що могло пояснюватися більш старшим віком, який дозволив у більшому відсотку випадків реалізувати клінічно існуючі ризики

акушерських втрат, пов'язані з підвищеною масою тіла як предиктором гестаційних ускладнень.

У 23 (19,2%) жінок I групи вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), тоді як у жінок II групи таких випадків було 3 (2,7%) ($p < 0,001$ за χ^2). При аналізі акушерського анамнезу виявлено, що 69 (57,5%) жінок I групи і 11 (9,7%) II групи в анамнезі мали вагітності, що не розвинулися, до 12 тижнів ($p < 0,001$). Втрати вагітності після 12 тижнів мали 12 (10,0%) і 6 (5,3%) вагітних відповідно ($p = 0,180$). Усе вищесказане свідчило на користь більш обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу в жінок I групи.

При вивченні спадкового анамнезу виявлені такі особливості: обтяжену спадковість щодо порушень вуглеводного обміну (цукровий діабет 2-го типу в найближчих родичів) мали 25 (20,8%) жінок I групи і 14 (12,4%) – II ($p = 0,084$ по χ^2); спадкову схильність до надмірної ваги тіла мали 14 (11,7%) жінок основної групи і 32 (28,3%) групи порівняння ($p < 0,001$); гіпертонічні порушення і вказівки на порушення мозкового кровоотоку в родичів I рівня спорідненості за типом транзиторних ішемічних атак та ішемічного інсульту мали 50 (41,7%) і 39 (34,5%) пацієнок обох груп відповідно ($p = 0,261$). При цьому високий ІМТ асоціювався зі спадковою обтяженістю по гіпертонічних порушеннях ($r = 0,14$, $p = 0,035$) і схильністю до надмірної ваги ($r = 0,17$, $p = 0,011$) у жінок обох тематичних груп.

Вагітні I групи при госпіталізації в стаціонар скаржились на: ниючі болі внизу живота – 108 (90,0%) вагітних, кров'яні виділення зі статевих шляхів – 39 (32,5%); поєднання обох клінічних симптомів спостерігалось у 27 (22,5%) пацієнок. В анамнезі 34 (30,1%) вагітних жінок II групи має місце вказівка на загрозу переривання вагітності в першій половині вагітності, яка в 6 (17,6%) випадках проявлялася скаргами на кров'яні виділення зі статевих шляхів і ультразвуковими ознаками відшарування плодових оболонок, а в 28 (82,4%) випадках – ниючими болями внизу живота. Проте тільки у 4 жінок ретроспективної групи мала місце вказівка в анамнезі на зберігаючу терапію в умовах стаціонару, яка включала застосування антифібринолітиків (транексаму) і препаратів прогестерону (утрожестану). Тривалість проведеної зберігаючої терапії не виходила за рамки 14 днів. Утрожестан відмінявся без контролю рівня прогестерону в крові й далі його значення не моніторилось. Інші 29 вагітних отримували терапію в амбулаторних умовах (утрожестан).

Рівні прогестерону в жінок тематичних груп при взятті на облік виглядали таким чином: 48,7 [36,2; 67,0] нг/мл у жінок I клінічної групи проти 36,8 [31,2; 56,7] нг/мл – другої (p=0,001 за U-критерієм). Проте надалі в жінок ретроспективної групи рівень прогестерону не уточнювався, тобто його приріст згідно з триместрами вагітності оцінити не було можливим.

При оцінці рівня плацентазії виявлено, що у 38 (31,6%) і 18 (15,9%) пацієток I і II груп відповідно, мала місце низька плацентазія (p=0,005 за χ^2), що часто асоціювалося зі скаргами на кров'яні виділення зі статевих шляхів у вагітних жінок. У 2 (1,7%) жінок I групи виявлено повне передлежання плаценти, по 2 випадки в кожній групі були з неповним передлежанням плаценти. Це могло пояснюватися значеннями рівня прогестерону в крові вагітних нижче середнього, оскільки прогестерон за допомогою T-хелперів і інтерлейкіну-3 впливає на локальні механізми гемостазу в ендометрії. Прогестерон-індукуючий блокуючий чинник стимулює захист ендометрія від відторгнення ембріона, чого не відбувається при пониженні вмісту прогестерону. Це призводить до активації продукції прозапальних цитокінів (чинника некрозу пухлини-альфа (TNF- α) і ІЛ-6), що було виявлено в жінок I групи, і, у свою чергу, до активації прямої протромбінази. Клінічно це призводить до тромбозу судин плаценти й ризику її відшарування. Неповноцінна

інвазія трофобласту і ремоделювання спіральних артерій, як наслідок недостатності продукції прогестерону, призводить до порушення плацентарної перфузії, що надалі визначає "ендотеліальний феномен" гестозу, що має на увазі ендотеліальний генез порушень, які розвиваються при цьому [2, 7, 8, 9, 11, 13].

Рівень ІЛ-6 в I групі коливався в межах 0,862-29,804 пг/мл та характеризувався високим ступенем варіабельності – коефіцієнт варіації (С) становив 143,2%. При цьому встановлена пряма залежність концентрації ІЛ-6 від наявності та ступеня ожиріння – коефіцієнт кореляції r=0,21 (p=0,044). Коливання TNF- α виглядали таким чином: 0,143-8,70 пг/мл з високим показником варіабельності C=211,3%. Підвищений рівень TNF- α у жінок з надмірною масою тіла асоціювався з первинним безпліддям (r=0,26, p=0,050) – 0,429 [0,357; 0,857] пг/мл.

З урахуванням того, що вагітні жінки з надмірною масою тіла складають групу підвищеного ризику щодо розвитку гестаційного цукрового діабету, у момент постановки на облік їм був проведений 2-х годинний тест толерантності до глюкози з навантаженням 75 грамами сухої глюкози. Результати тесту, які наведені в таблиці 1, показують, що рівень глюкози в жінок II групи перевищував відповідні показники в I групі на 6,6% (p<0,01) і 5,6% (p<0,10).

Таблиця 1

Результати тесту толерантності до глюкози в жінок тематичних груп, M \pm m (95% ДІ)

Показник	I група (n=120)	II група (n=113)	p між групами за t-критерієм
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	3,95 \pm 0,07 (3,82-4,08)	4,21 \pm 0,06 (4,09-4,33)	0,004
Глюкоза через 2 години після навантаження (ммоль/л)	5,55 \pm 0,11 (5,32-5,77)	5,86 \pm 0,11 (5,63-6,08)	0,057

Зважаючи на те, що ожиріння часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями і є чинником ризику тромбоемболізму під час вагітності, пологів і післяпологового періоду [9,10,12], було проведено розширене дослідження системи гемостазу, що відображене в таблиці 2.

При аналізі результатів гемостазіограми, яка досліджувалася в момент взяття на облік

(табл. 2), а у вагітних I групи і в III триместрі вагітності, достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТГ (r=-0,19; p=0,010).

У вагітних I групи система гемостазу оцінювалася більш поглиблено, з додатковою оцінкою маркера тромбінемії – Д-дімеру.

**Середні показники гемостазіограми у вагітних жінок
тематичних груп у момент взяття на облік (Me [25%; 75%])**

Показник	I група (n=120)	II група (n=113)	p між групами за U-критерієм
Активованій частковий тромбластиновий час (АЧТЧ), с	26,0 [24,1; 29,0]	30,0 [28,0; 31,0]	<0,001
Тромбіновий час розведення (ТЧ), с	17,6 [16,0; 18,0]	16,0 [16,0; 17,0]	<0,001
Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), мг/л	0,35 [0,155; 0,44]	0,35 [0,20; 0,44]	0,400
Показник NR (скринінг ВА)	1,02 [0,995; 1,145]	1,04 [1,01; 1,09]	0,325
Агрегація тромбоцитів, с	16,0 [15,0; 18,0]	15,0 [14,0; 16,0]	<0,001
Фібринолітична активність, %	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [10,0; 12,0]	<0,001
Ступінь ретракції, %	54,0 [52,0; 56,0]	55,0 [53,0; 56,0]	0,011
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	3,80 [3,60; 4,22]	0,001

Високі рівні Д-дімеру в крові асоціювалися з неповним передлежанням плаценти ($r=0,17$, $p=0,027$) і ускладненнями гестації ($r=0,19$, $p=0,032$), а в пологах - із затримкою частин посліду ($r=0,22$, $p=0,011$). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності ($r=0,16$, $p=0,043$) і

пологів ($r=0,32$, $p<0,001$). Зокрема зростав ризик переривання вагітності ($r=0,18$, $p=0,036$), пре-еклампсії ($r=0,18$, $p=0,036$), затримки частин посліду ($r=0,28$, $p<0,001$). Однак, незважаючи на ці ризики, акушерська кровотеча не спостерігалася в жодному випадку.

**Коливання показників тромбінемії у вагітних жінок
I тематичної групи, (Me [25%; 75%])**

Показник	При взятті на облік (9,1±0,5 тижня гестації)	Напередодні пологів у терміні вагітності 36-40 тижнів
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	5,21 [4,31; 6,40]
Д-дімер, мкгФЕО/мл	0,320 [0,200; 0,565]	1,380 [0,894; 1,890]

Найбільш частим ускладненням першої половини вагітності була загроза її переривання - у 114 (95,0%) і 36 (31,9%) пацієток I і II клінічної групи ($p<0,001$ по χ^2). Блювота вагітних легкої міри відзначалася у 10 (8,3%) і 19 (16,8%) вагітних обох клінічних груп відповідно ($p=0,050$ по χ^2).

Відповідно до підтверженої прогестеронової недостатності призначали утрожестан, добова доза якого коливалася від 200 до 600 мг на добу під контролем рівня прогестерону у крові. У зв'язку з виявленим гіперкоагуляційним синдромом у жінок I групи, 76 (63,3%) пацієткам була

призначена терапія низькомолекулярними гепаринами (НМГ) надропарином (фраксипарін) або беміпарином (цибор) з розрахунку по 0,3-0,6 мл/доба або 2500-3500 МЕ антифактору – Ха відповідно залежно від ІМТ і маркерів тромбінемії [3,7]. У жінок з відносно "стабільними" показниками системи гемостазу, згідно з рекомендаціями ВООЗ (2012 р.), був призначений кардіомагніл у дозі по 75 мг в добу з метою профілактики розвитку у них гіпертензивних порушень під час вагітності. У комплексне лікування невиношування вагітності також був

включений тівортіну гідрохлорид, як донатор оксиду азоту в дозі по 100 мл упродовж 7 днів внутрішньовенно краплинно, надалі – перорально тівортіну аспарат з розрахунку по 5 мл 4 рази на добу упродовж 14 днів. Застосовували 2 курси, в період з 12 по 14 і з 18 по 20 тижні вагітності. З метою профілактики атеротромбозу застосовували омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) до 1000 мг в добу, починаючи з другого триместру вагітності впродовж 1 місяця з повторним курсом терапії ПНЖК через 2 місяці.

На момент написання статті 5 (4,2%) вагітних жінок I групи не були розроджені, оскільки їх термін гестації на цей момент становив 34-38 ти-

жнів, що не дало можливості оцінити їх результати. У 3 (2,5%) випадках вагітність перервалася за типом викидня, що не відбувся, до 12 тижнів, у 2 (1,6%) жінок стався пізній викидень, у 2 (1,6%) пацієнок вагітність була перервана до 22 тижнів у зв'язку з виявленими грубими внутрішньоутробними вадами розвитку плоду. Виходячи з цього, розрахунок показників проводився на 108 жінок.

Перебіг другої половини вагітності в обох групах мав ряд особливостей (табл. 4), серед яких слід зазначити, що в II групі вагітних, які отримували лікування, регламентоване Наказом МОЗ України № 417, у 8 (7,1%) випадках виникли гіпертензивні порушення ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Особливості перебігу другої половини вагітності

Нозологія	I група (n=108)	II група (n=113)	p між групами за критерієм χ^2
Гестаційна анемія	24 (22,2%)	27 (23,9%)	0,768
Гестаційна гіпертензія	-	8 (7,1%)	0,014
Прееклампсія середнього ступеня тяжкості	9 (8,3%)	11 (9,7%)	0,717
Аntenатальна загибель плода	2 (1,8%)	-	0,458
Дистрес плода під час вагітності	2 (1,8%)	5 (4,4%)	0,275

Найбільш часті ускладнення пологів представлені в таблиці 5, а способи розродження і його терміни наведені в таблиці 6.

З таблиці 5 випливає, що у жінок II групи достовірно частіше відзначалися аномалії пологової діяльності (10,6% проти 3,7% випадків, $p < 0,05$) і несвоєчасне вилиття навколо-

плідних вод (24,8% проти 9,3%, $p < 0,01$). Затримка частин посліду частіше реєструвалася в жінок I групи (14,8% проти 2,7%, $p < 0,001$), що прямо корелювало з наявністю загрози переривання вагітності з кров'яними виділеннями в першій ($r = 0,15$, $p = 0,033$) і другій ($r = 0,22$, $p = 0,002$) половинах вагітності.

Таблиця 5

Характеристика ускладнень пологів у жінок тематичних груп

Патологія	I група (n=108)	II група (n=113)	p між групами за критерієм χ^2
Несвоєчасне вилиття навколоплідних вод	10 (9,3%)	28 (24,8%)	0,002
Аномалії пологової діяльності	4 (3,7%)	12 (10,6%)	0,047
Травми м'яких пологових шляхів	6 (5,6%)	8 (7,1%)	0,642
Затримка частин посліду	16 (14,8%)	3 (2,7%)	0,001
Клінічно вузький таз	1 (0,9%)	2 (1,8%)	0,588

Способи розродження в жінок тематичних груп

Патологія	I група (n=108)	II група (n=113)	p між групами за критерієм χ^2
Термінові мимовільні пологи	56 (51,9%)	69 (61,1%)	0,957
Передчасні пологи	3 (2,8%)	6 (5,3%)	0,341
Оперативне розродження у плановому порядку	24 (22,2%)	14 (12,4%)	0,053
Оперативне розродження в ургентному порядку	12 (11,1%)	18 (15,9%)	0,296
Ургентні оперативні передчасні пологи	12 (11,1%)	6 (5,3%)	0,115

Таким чином, слід зазначити, що незважаючи на старший вік жінок I групи, наявність несприятливого анамнезу із невиношування вагітності, високої частоти загрози переривання вагітності в першій половині, низького рівня плацентадії, комплексне лікування, що включає використання патогенетично обґрунтованої антиагрегантної і/або антикоагулянтної терапії, кофакторної вітамінотерапії, дозволило покращити перебіг другої половини вагітності та перинатальні виходи.

ВИСНОВКИ

1. Корекція гормонального дисбалансу у жінок з ожирінням, розпочата з ранніх термінів

гестації, є одним з методів комплексної диференційованої профілактики акушерських ускладнень, включаючи невиношування вагітності та гіпертензивні порушення під час вагітності.

2. Зважаючи на той факт, що ожиріння часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями, своєчасна діагностика і патогенетично обґрунтована профілактика тромбеморагічних ускладнень у вагітних, що страждають ожирінням, дуже актуальна, й особливо у хворих, акушерський статус і тяжкість захворювання яких вимагають абдомінального розродження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Макаров И.О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровакова, М.Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 22-28.
- Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина – М.: ООО «МИА», 2006. – 448 с.
- Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с.
- Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
- Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. – СПб.: Издат. Дом «СПбМАПО», 2005. – 438 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова [и др.]. – М.: МИА, 2010. – 888 с.
- Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function / M. Donath, M. Schnetzler, H. Ellingsgaard [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21, N 5. – P. 261-267.
- Hemostasis alterations in metabolic syndrome / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco [et al.] // Inter. J. Molecular Medicine. – 2006. – N 18. – P. 969-974.
- Lakshmy R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. – Vol. 14, N 3. – P. 229-240.
- Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy / J.C. Madan, J.M. Davis, W.Y. Creig [et al.] // Cytokine. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 61-64.
- Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2013. – Vol. 11, N 3. – P. 185-188.
- Pou K.M. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K.M. Pou, J.M. Massaro, U.N. Hoffman // Circulation. – 2007. – Vol. 16, N 11. – P. 1234-1241.

REFERENCES

1. Makarov IO, Borovkova I, Bairamova MYu. [Course of pregnancy and labor in patients with obesity]. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2014;1:60-67. Russian.
2. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akin'shina SV. [A syndrome of system inflammatory answer in obstetrics]. Moscow. 2006;448. Russian.
3. Makatsariya AD, Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Bitsadze VO. [Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology]. Moscow. 2006;480. Russian.
4. Roitberg GE. [Metabolic syndrome]. Moscow. 2007;224. Russian.
5. Belyakov NA, Seidova GB, Chubrieva SYu, Glukhov NV. [Metabolic syndrome in women (pathophysiology and clinical picture)]. St. Petersburg. 2005;438. Russian.
6. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow. 2002;312. Russian.
7. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baimuradova SM, Akin'shina SV, Panfilova OYu, Mishchenko AL, Perederyaeva EV, Pshenichnikova TB, Khizroeva VKh. [Systemic syndromes in obstetric practice]. Moscow. 2010;888. Russian.
8. Donath M, Schnetzier M, Ellingsgaard H, et al. Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(5):261-7.
9. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006;18:969-74.
10. Lakshmy R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):229-40.
11. Madan JC, Davis JM, Creig WY, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009;47(1):61-4.
12. Horvath B, Bodecs T, Boncz I, et al. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):185-8.
13. Pou KM, Massaro JM, Hoffman UN. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234-41.

Стаття надійшла до редакції
09.01.2015



УДК 618.3-008.6-037-084

Т.О. Лоскутова

**ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ГРУПИ
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та 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, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: loskutovata@gmail.com

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, поліморфізм генів, гемостаз, антифосфоліпідні антитіла, прогнозування, група ризику, тактика ведення

Key words: pregnancy, pre-eclampsia, gene polymorphism, hemostasis, antiphospholipid antibodies, prognosis, probability, risk group, tactics

Реферат. Тактика ведения беременных группы риска развития преэклампсии. Лоскутова Т.А. Преэклампсия остается актуальной проблемой современного акушерства, ее частота составляет 2-8% и не имеет тенденции к снижению. Для практикующего врача принципиально важным является выявление

беременних групи ризику і проведення у них профілактичного лікування. Цьєю метою дослідження стала розробка і обґрунтування диференційованої тактики ведення вагітних в залежності від ризику розвитку преєклампсії. 131 вагітна в I триместрі була протестована для визначення ризику розвитку преєклампсії. Модель прогнозу дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних порушень по результатам тестування генів тромбофілії (наличчя поліморфізму 455 G→A в гені фібриногена β і 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногена - 1 типу), рівню антитіл до β2-глікопротеїну-1, концентрації Д-димера, значенню коефіцієнта атерогенності. Вагітні групи високого ризику розвитку преєклампсії отримували комплекс профілактичного лікування, який включав: антиагрегантну терапію, коррекцію рівня гомоцистеїну і гіперхолестеринемії. Розроблена етіопатогенетична концепція прогнозування і профілактики преєклампсії, асоційованої з тромбофілією. Розроблена тактика дозволила нормалізувати показники згортання крові, обміну ліпідів, знизити концентрацію маркерів тромбофілії. Доказано необхідність раннього і тривалого застосування розробленого профілактичного комплексу, що дозволяє забезпечити повноцінність імплантації, уникнути пошкодження ендотелію і запобігти розвитку патологічного кола преєклампсії. Результатом профілактичного лікування стало зменшення випадків преєклампсії в 6,5 раз (p < 0,05), кількості ускладнених пологів в 3 рази (p < 0,05), преждевременно родов в 6,5 рази (p < 0,05), затримки розвитку плода в 9,8 рази (p = 0,003), збільшення маси тіла новонароджених в 1,24 рази (p = 0,02).

Abstract. Clinical management of pregnant women with the risk of pre-eclampsia developing. Loskutova T.O.

Hypertensive disorders in pregnancy remain important problem of modern obstetrics, their frequency being 2-8% with no tendency of decreasing. To identify pregnant women with high risk and to conduct preventive treatment is very important for the practitioner. The aim of the study was to develop and justify differential management of pregnant women depending on the risk of preeclampsia. 131 pregnant women in I trimester were tested to determine the risk of hypertensive disorders. Prediction model allows to identify pregnant women with risk of hypertensive disorders according to the results of testing thrombophilia genes (presence of 455G → A polymorphism in the gene for fibrinogen β and 4G/5G in gene of plasminogen activator inhibitor - type 1), the level of antibodies to β2 glycoprotein-1, the level of D-dimer and the value of atherogenicity coefficient. Pregnant women with high risk of hypertensive disorders, received prophylactic treatment complex. This complex included antiplatelet therapy, correction of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia levels. Etio-pathogenic concept of prediction and prevention of pre-eclampsia associated with thrombophilia was proposed. The proposed scheme of preventive treatment allowed to normalize blood clotting parameters, lipid metabolism, to reduce the number of thrombophilia markers. The necessity of early and long-term administration of prophylactic complex was proved. This management prevents endothelial damage and development of pathological range of pre-eclampsia. The results of prophylactic treatment were the reduction of preeclampsia cases by 6,5 times (p < 0.05), number of complicated deliveries by 3 times (p < 0.05), number of preterm birth by 6,57 times (p < 0.05), cases of growth retardation by 9,8 times (p = 0.003), increase of newborns' weight by 1,24 times (p = 0.02).

Проблема вибору тактики ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) викликає постійно високий практичний та науковий інтерес, що зумовлено високою частотою ПЕ (2-8 %), а також тяжкістю ускладнень для матері й дитини, що спостерігаються при цьому. Для лікаря-практика принципово важливим є визначити вагітних групи високого ризику розвитку ПЕ та тактику їхнього ведення. До факторів, які значно збільшують ризик розвитку ПЕ у вагітних та діють у сукупності, належать мультигенні та комбіновані форми тромбофілії. У дослідженні Woodham P.C. et al. (2011) [8] було показано, що жінки з обтяженим анамнезом і несприятливими наслідками попередніх вагітностей потребують тестування для визначення виду тромбофілії та проведення превентивного лікування при наступних вагітностях. Зазвичай групи ризику ПЕ формуються на підставі даних про обтяжений акушерський, соматичний, сімейний анамнез, екстрагенітальні захворювання [9,10], однак при

цьому не враховується взаємний вплив факторів ризику на ймовірність розвитку ПЕ.

На сьогоднішній час немає чітко сформованих підходів щодо профілактики преєклампсії у вагітних зі спадковими та набутими формами тромбофілії. Згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року, профілактика ПЕ передбачає призначення вагітним групи ризику ацетилсаліцилової кислоти 60-100 мг/добу, починаючи з 20 тижня вагітності, препаратів кальцію 2 г/добу з 16 тижнів вагітності та включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот [3]. Однак отримані останнім часом дані свідчать про необхідність призначення низьких доз аспірину з метою попередження преєклампсії, починаючи з ранніх термінів вагітності, ще на етапі формування плаценти [7]. Крім того, превентивне лікування у вагітних групи високого ризику розвитку ПЕ повинно впливати на інші

складові ендотеліопатії: гіпергомоцистеїнемію, оксидативний стрес.

Метою дослідження стала розробка та обґрунтування диференційованої тактики ведення вагітних залежно від групи ризику розвитку ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для розробки диференційованої тактики ведення була обстежена 131 вагітна в I триместрі вагітності. Вагітні були протестовані за запропонованим нами способом прогнозування ПЕ для з'ясування групи ризику розвитку ПЕ [1].

За результатами тестування були сформовані групи дослідження:

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії менше ніж 0,683 сформували групи низького ризику (НР) розвитку ПЕ – 84 вагітні. Ці вагітні спостерігались відповідно до діючих клінічних протоколів та наказів МОЗ України;

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку ПЕ більше ніж 0,683 склали групу високого ризику (ВР) розвитку ПЕ – 47 вагітних. Групу ВР було поділено на 2 підгрупи: основну (О) – 23 вагітні, які отримували запропонований нами комплекс диференційованої профілактики ПЕ, та порівняння (П) – 24 вагітні, які отримували традиційний комплекс профілактики згідно з діючим клінічним протоколом МОЗ України.

Диференційований комплекс профілактики включав: ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу (кардіомагніл) з 14–38 тижня вагітності; фолієву кислоту 0,8 мг/добу або 4 мг/добу при гіпергомоцистеїнемії та/або гомозиготній мутації гена MTHFR 677TT та вітаміни групи В: октотіамін (вітамін В1) – 25 мг/добу, рибофлавін (вітамін В2) – 2,5 мг/добу, піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) – 40 мг/добу, цианокобаламін (вітамін В12) – 0,25 мг/добу (нейровітан) протягом всієї вагітності та 1 місяць після пологів; поліненасичені жирні кислоти: етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти 300 мг/добу, етиловий ефір докозагексаєнової кислоти – 200 мг/добу, альфа-токоферол – 2 мг/добу (вітрум кардіо омега 3) протягом всієї вагітності.

У всіх вагітних був проведений забір крові з метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА). Дослідження, окрім генетичних, проводили на 8-9 та 24-26 тижнях вагітності.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили шляхом алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для

визначення поліморфізмів у геномі людини: 675 5G → 4G в гені інгібітора активатора плазміногену -1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену β, поліморфізм 677 C → T в гені метілен-тетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Дослідження функціональної активності тромбоцитів і активності фактора Віллебранда проводили на агрегометрі AP 2110 «СОЛАР» (Білорусія). Для діагностики внутрішньосудинного згортання крові визначали розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фенантроліновим тестом за допомогою діагностикуму «РФМК-тест» фірми Технологія Стандарт (Росія), а також рівень Д-дімеру в плазмі крові імунотурбодиметричним аналізом за допомогою латекс-тесту «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Визначення концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводилося на автоматичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реагентів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (3ХС - ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ$.

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну 1 проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ². Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) були привласнені номери 1, 2 і 3 відповідно. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значущий брали рівень достовірності p<0,05 [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значення вірогідності розвитку ПЕ за розробленою нами формулою у вагітних групи НР становило 0,12±0,018, що істотно нижче за результат групи ВР (0,79±0,04, p_{НР}<0,001): у групі О (0,75±0,07, p_{НР}<0,001), у групі П (0,82±0,07, p_{НР}<0,001). Під час спостереження у 3 (14,3%) пацієнток групи П вагітність перервалася у термінах 10-14 тижнів, у групі О переривання вагітності не встановлено, у групі НР це відбулось у 3 (3,7%) пацієнток.

Розподіл клініко-анамнестичних чинників ризику у вагітних ВР відрізнявся від групи НР ($p < 0,05$): індекс маси тіла був більше в 1,06 разу ($24,46 \pm 0,75$ проти $22,97 \pm 0,35$), ожиріння діагностовано в 4,17 разу частіше (14,89% проти 3,57%), мимовільне переривання вагітності у 2,46 разу частіше (46,81% проти 19,05%). Серед екстрагенітальних захворювань у групі ВР (в 4,17 рази) здебільшого спостерігаємо нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом та (в 2,98 разу) варикозну хворобу нижніх кінцівок ($p_{НР} < 0,05$).

Вивчення розподілу генних поліморфізмів у досліджуваних групах показало достовірні відмінності між групою НР і групами ВР (табл. 2), а саме: меншу кількість нормальних гомозигот гена *PAI-1* 5G/5G в групі ВР та в групі П ($p < 0,05$), більшу кількість мутантних гомозигот гена *PAI-1* 4G/4G в цих же групах ($p < 0,05$); меншу кількість нормальних гомозигот гена фібриногену β 455 GG в групі ВР ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей у розподілі генних поліморфізмів між групами О і П не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Розподіл генних поліморфізмів у вагітних груп дослідження n (P, %)

Групи дослідження	Генотип		
	PAI-1 5G/4G		
	5G/5G	5G/4G	4G/4G
ВР, n=47	9 (19,5) ^{НР}	33 (46,81)	16 (34,04) ^{НР}
О, n=23	4 (17,39)	12 (52,17)	7 (30,43)
П, n=24	3 (12,5) ^{НР}	11 (45,83)	10 (41,67) ^{НР}
НР, n=84	32 (38,1)	41 (48,81)	11 (13,1)
Фібриноген β 455 G→A			
	GG	GA	AA
ВР, n=47	21 (44,68) ^{НР}	16 (34,04)	10 (21,28)
О, n=23	10 (43,48)	8 (34,78)	5 (21,74)
П, n=24	11 (45,83)	8 (33,33)	5 (20,83)
НР, n=84	55 (65,48)	22 (26,91)	7 (8,33)
MTHFR 677 C→T			
	CC	CT	TT
ВР, n=47	25 (53,19)	18 (38,3)	4 (8,51)
О, n=23	11 (47,83)	10 (43,48)	2 (8,7)
П, n=24	14 (58,33)	8 (33,33)	2 (8,33)
НР, n=84	57 (67,86)	23 (27,38)	4 (4,76)

Примітка. ^{НР} - різниця показників статистично вірогідна з групою НР ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз вмісту АФА в І триместрі дав змогу виявити такі відмінності в групах ВР порівняно з групою НР ($4,21 \pm 0,43$ МО/мл, $p < 0,001$): кількість антитіл Ig M/G до $\beta 2$ ГП-1 в О групі ($6,2 \pm 0,79$ МО/мл) була більше – в 1,47 разу, у групі П ($6,76 \pm 0,89$ МЕ/мл) – в 1,61 разу. Кількість антитіл до $\beta 2$ ГП1 в другій половині вагітності мала тенденцію до зменшення в усіх групах, але вірогідно зменшилась в 1,58 разу в

групі О ($4,03 \pm 0,58$ МО/мл, $p_{O1} = 0,04$) та не мала відмінностей від групи НР ($3,9 \pm 0,25$ МО/мл, $p_{O2} > 0,05$). У групі П кількість антитіл перевищувала показник групи НР в 1,39 разу ($5,43 \pm 1,04$ МО/мл, $p_{HP2} = 0,04$).

Концентрація гомоцистеїну в О групі переважала в 1,5 разу ($10,61 \pm 1,49$ мкмоль/л, $p = 0,03$), у групі П – в 1,6 разу ($11,36 \pm 0,9$ мкмоль/л, $p < 0,001$) порівнюючи з показниками групи НР

(7,08±0,72 мкмоль/л). У другій половині вагітності рівень гомоцистеїну в О групі зменшився в 1,4 разу (7,58±2,33 мкмоль/л) та не відрізнявся від групи НР – 7,72±0,63 мкмоль/л. У групі П рівень гомоцистеїну збільшився в 1,01 разу (11,46±0,6 мкмоль/л) та вірогідно перевищував показник групи О (p=0,03) та групи НР (p=0,0019).

Коефіцієнт атерогенності в І триместрі між дослідженими групами не відрізнявся (p>0,05) та становив у групі НР 3,49±0,12, в групах О та П 3,59±0,16. У ІІ половині групи НР збільшення атерогенних фракцій відбувалось на тлі збільшення антиатерогенних фракцій, що не призвело до збільшення КА (3,38±0,13, $r_{НР1}>0,05$). У групі О вірогідного збільшення КА та різниці з групою НР не було (3,79±0,17, $p_{O1, НР2}>0,05$). У групі П, що не отримувала превентивне лікування, збільшення атерогенних фракцій та недостатнє збільшення антиатерогенних ЛПВЩ призвело до збільшення коефіцієнту атерогенності (4,2±0,26, $r_{П1, НР2}<0,05$).

Аналіз рівня маркерів тромбофілії встановив імовірні відмінності кількості Д-дімеру, РФМК між групами спостереження. Концентрація Д-дімеру перевищена в 3,5 разу в групі О (1,4±0,4 мкг/мл), у 2,02 разу в групі П (0,89±0,1 мкг/мл) (p<0,001) відповідно до значення групи НР (0,44±0,02 мкг/мл). Такий високий рівень Д-дімеру в групі О пов'язано з тим, що три вагітні цієї групи вже на початку вагітності мали високі показники, що становили 3,84, 5,15, 7,25 мкг/мл. Крім того, оскільки серед них дві вагітні мали гомозиготну мутацію протромбіну 20210 АА, одна – ускладнений тромбозом анамнез та гетерозиготну мутацію FVL, то з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень та відповідно до рекомендацій American College of Chest Physicians (2012) [6] щодо профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень та ускладнень вагітності у вагітних з тромбофілією вони додатково отримували НМГ – надропарин кальцію 0,3 мл підшкірно протягом вагітності та 1 тиждень після пологів. Кількість РФМК була більшою в 2,18 разу в О групі (9,7±1,1 мг/%) та в 1,96 разу в групі П (8,7±0,9 мг/%) (p<0,001), порівнюючи з групою НР (4,45±0,3 мг/%). Між групами О і П істотних відмінностей не виявлено (p>0,05). У другій половині вагітності рівень РФМК в О групі дещо зменшився – в 1,14 разу (8,5±0,6 мг/%, $p_{O1}>0,05$, $p_{НР2}<0,05$), проте був більшим в 1,46 разу, ніж у групі НР (5,8±0,3 мг/%, $r_{НР1}<0,05$). У групі порівняння рівень РФМК залишався стабільно високим (12,25±1,3 мг/%, $r_{П1}<0,05$) і був вірогідно більше

в 2,11 разу, ніж у групі НР ($p_{НР2}<0,05$), та в 1,43 разу, ніж в О групі ($p_{O2}<0,05$).

Кількість тромбоцитів між групами на початку вагітності не відрізнялась та становила (213,3±8,6)*10⁹/л, (208,8±8,1)*10⁹/л та (222,4±3,93)*10⁹/л в групах О, П та ВР відповідно (p>0,05). Ступінь агрегації тромбоцитів був більшим в 1,28 та в 1,34 разу (p<0,05) у групах О (68,76±5,5 %) та П (72,35±5,6 %) відповідно, порівняно з групою НР (53,86±3,6%).

Вивчення показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при повторному обстеженні доводить, що найбільше зниження кількості тромбоцитів відбулось у групі П: в 1,16 разу, зважаючи на рівень І триместру (179,5±11,8)*10⁹/л, ($r_{П1}<0,047$), у групі НР ((203,5±6,4)*10⁹/л, p<0,05) їх кількість зменшилась в 1,09 разу. Кількість тромбоцитів у групі О (191,0±7,3)*10⁹/л, ($p_{O1, НР2}>0,05$) істотно не змінилась.

З терміном вагітності відзначено збільшення ступеня агрегації тромбоцитів: у П групі (81,05±9,3)%, ($r_{П1}>0,05$) – в 1,12 разу, у групі НР (59,46±4,6)%, ($r_{НР1}>0,05$) – в 1,1 разу відповідно, крім того, у групі П він був переважно вищим, ніж у групі НР (p<0,05). У групі О відбулось незначне зниження ступеня агрегації тромбоцитів (63,71±8,9) %, ($p_{O1}>0,05$), що істотно не відрізнялось від групи НР2 (p>0,05).

Проведення запропонованої диференційованої схеми профілактики у вагітних мало сприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. У групі, що отримувала профілактичний комплекс, розвиток прееклампсії ускладнював перебіг вагітності вірогідно рідше, ніж у групі П ($p_{O}=0,02$) та не відрізнявся від групи НР (p>0,05) (табл. 3).

Ускладнення перебігу гестаційного процесу розвитком ПЕ призвело до більш частих передчасних пологів, низьких ваго-ростових характеристик, частішим ускладненням пологів та незадовільними наслідками для плода серед представниць групи порівняння. У групі П середній строк пологів був вірогідно меншим (35,48±1,1 тижня), ніж у групі О (38,0±0,5 тижня, p=0,04) та в групі НР (38,3±0,4 тижня, p=0,003). Середня маса новонароджених у групі П (2548±199 г) була в 1,24 разу менша, ніж у групі О (3150±139 г, p=0,02), в 1,33 разу менша, ніж у групі НР (3380±60,9 г, p<0,0001).

Ускладнених пологів в О групі (17,4%) було в 3,0 рази менше, ніж у П (52,4%, p<0,05). Недоношеність в О групі реєструвалась в 7,66 (4,35% проти 33,33%) разу менше, ЗРП – у 9,8 разу (8,7% проти 42,9%, p<0,05), ніж у новонароджених групи П.

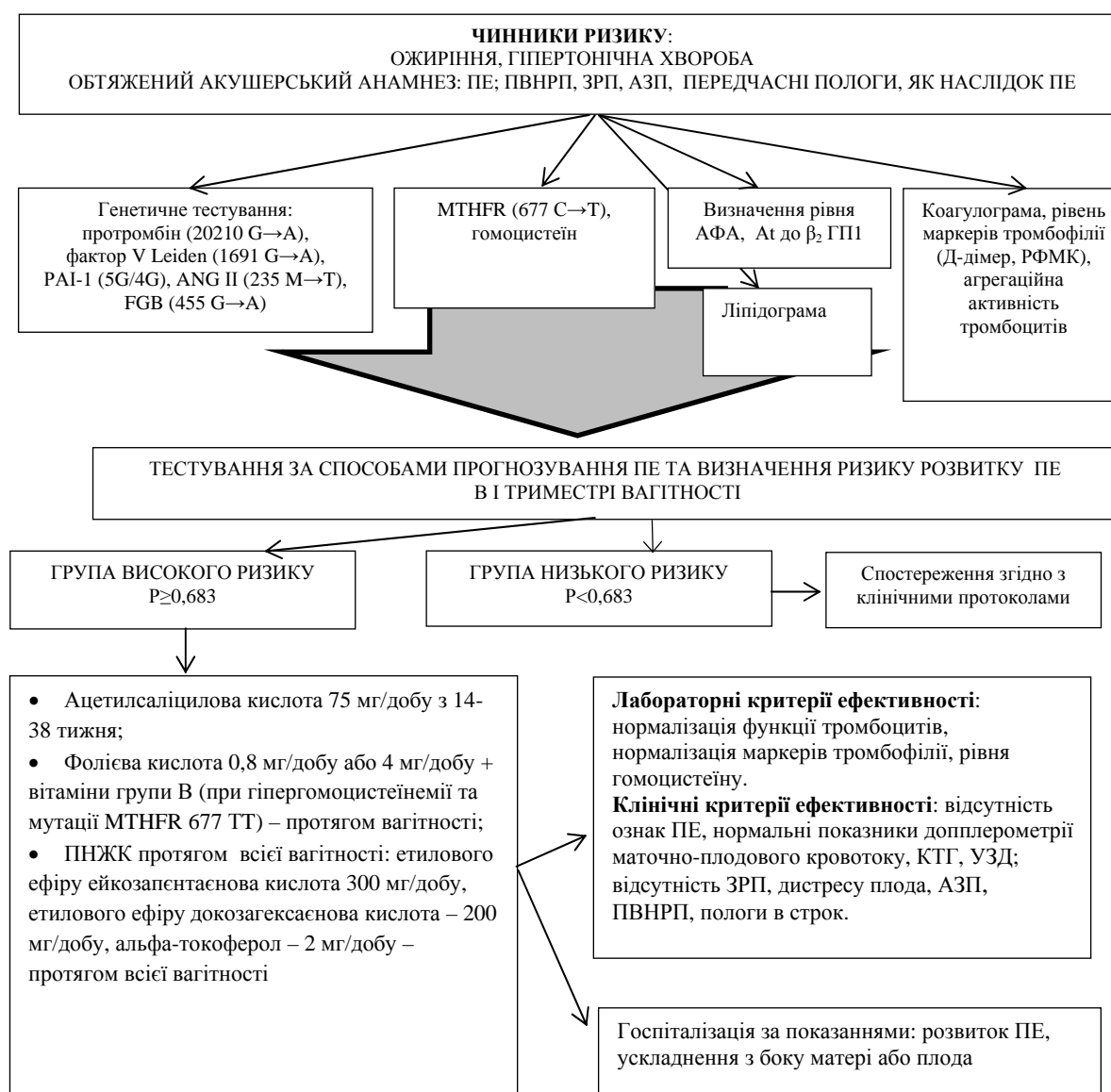
Частота преєклампсії в групах спостереження, n (P,%)

Групи	ПЕ легкого ступеня	ПЕ середнього ступеня	Загалом
О (n=23)	1 (4,35)	1 (4,35) ^{II}	2 (8,7) ^{II}
П (n=21)	3 (14,3)	6 (28,6) ^{HP,O}	12 (57,1) ^{HP,O}
HP (n=81)	2 (2,47)	0 (0,0) ^{II}	2 (2,47) ^{II}

Примітка. ^{O, П, HP} - різниця показників статистично вірогідна з відповідними групами О, П та HP (p<0,05).

Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині в О групі була більшою в 1,16 разу, на 5 хвилині – в 1,13 разу, ніж у групі П (p<0,05). У групі П оцінка була переважно нижче, ніж у групі HP (p<0,05) на 1 хвилині – в 1,22 разу (p<0,001), на 5 хвилині – в 1,17 разу (p<0,001).

Таким чином, проведене дослідження дозволяє сформуванню етіопатогенетичну концепцію прогнозування і профілактики преєклампсії (рис.).



Етіо-патогенетична концепція прогнозування та профілактики преєклампсії, асоційованої з тромбофілією

Отже, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів залежить від цілісного, комплексного підходу до кожної вагітної, а також повноти та якості етіопатогенетичного обстеження, індивідуального і своєчасного підходу до вибору профілактичних програм та контролю впродовж усієї вагітності. Своєчасне призначення профілактичного лікування впливає на ранні етапи імплантації, інвазію трофобласта й плацентацию, що дає змогу забезпечити повноцінність зазначених процесів та уникнути пошкодження ендотелію, порушення плацентарного кровотоку й розвитку хибного кола патологічних процесів, властивих ПЕ.

ВИСНОВКИ

1. Тактика спостереження за вагітними повинна включати:

а) при взятті вагітних на облік необхідно проводити тестування для визначення групи ризику розвитку прееклампсії;

б) у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії необхідно проводити динамічне дослідження показників системи гемостазу, маркерів тромбофілії, рівня гомоцистеїну, показників ліпідограми;

с) вагітним групи ризику показано профілактичне лікування для корекції виявлених порушень, контроль рівня артеріального тиску, протеїнурії та госпіталізація за необхідності.

2. Розроблений алгоритм прогнозування і профілактики прееклампсії, який ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку прееклампсії, динамічного спостереження та диференційованої схеми профілактичного лікування дозволяє покращити перебіг вагітності, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоскутова Т.О. Ефективність прогнозування прееклампсії у вагітних / Т.О. Лоскутова // Медичні перспективи – 2014. – Т. XIX, №1. – С. 101-107.

2. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глозов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: «ИЗ-ВО Н-Л», 2009. – 68 с.

3. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.

4. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева [и др.] - М.: Триада – X, 2008.-152 с.

5. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

6. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / H. Gordon Guyatt, A. Elie, Crowther M [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, N 2, Suppl. – P. 7S-47S.

7. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK / L.C. Chappell, P. Seed, S. Enye [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, N 6. – P. 695-700.

8. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis / P.C. Woodham, K.A. Boggess, M.O. Gardner [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2011. – Vol. 28, N 6. – P. 495-500.

9. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community / F. Milne, C. Redman, J. Walker [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 576-580.

10. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia – Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2011. – 38 p.

REFERENCES

1. Loskutova TO. [Effectiveness of prognosis of preeclampsia in pregnancy]. *Medichni perspektivy*. 2014;XIX (1):101-7. Ukrainian

2. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Determination of genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy: guidelines]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009;68. Russian.

3. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 31.12.2004 № 676]. *Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini*. K; 2004. Ukrainian.

4. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM, Perederyeva EB. [Prevention of recurrent pregnancy complications in terms of thrombophilia. Guide for Physicians]. M.: Triada Kh. 2008;152. Russian.

5. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and tasks]. Dnipropetovsk: IMA-PRESS. 2012;576. Russian.

6. Gordon Guyatt H, Elie A, Crowther M. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012;141(2)(suppl.):7S-47S.

7. Chappell LC, Seed P, Enye S. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK. *BJOG*. 2010;117(6):695-700.

8. Woodham PC, Boggess KA, Gardner MO. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis. *Am. J. Perinatol*. 2011;28(6):495-500.

9. Milne F, Redman C, Walker J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80.

10. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva. Switzerland: World Health Organization. 2011;38.

Стаття надійшла до редакції
12.11.2014



УДК 618.39-021.3:616-005.6:575.113

**К.В. Воронін,
Н.В. Давиденко¹,
Т.О. Лоскутова**

МУЛЬТИГЕННІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЇ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ПЛОДА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та гінекології

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

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

КЗ «Дніпропетровський центр первинної медико-санітарної допомоги № 3»¹

(гол. лікар – О.П. Ральченко)

вул. Панікахи, 53, Дніпропетровськ, 49040, Україна

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Department of obstetrics and gynecology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

MI "Dnipropetrovsk center of primary health care N 3»¹

Panikahy str., 53, Dnipropetrovsk, 49040, Ukraine

e-mail: natali2303@yandex.ua

Ключові слова: вагітність, звичне невиношування, поліморфізм генів, тромбофілія, група ризику

Key words: pregnancy, habitual miscarriage, gene polymorphism, thrombophilia, risk group

Реферат. Мультигенные формы тромбофилии при обычном невынашивании плода. Воронин К.В., Давиденко Н.В., Лоскутова Т.А. невынашивание беременности является актуальной проблемой современного акушерства. Частота невынашивания беременности составляет 10-25% всех беременностей, а привычное невынашивание беременности наблюдается у 5%. Привычное невынашивание беременности рассматривается как типичное мультифакториальное заболевание, то есть сочетанный результат экспрессии функционально ослабленных вариантов многих генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Генетическая природа привычного невынашивания беременности включает группы генов, отвечающих за нарушения в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Целью исследования стало определение частоты и роли сочетаний аллельных вариантов генов тромбофилии и эндотелиальной дисфункции в развитии привычного невынашивания беременности. 109 женщин с привычным невынашиванием беременности и 34 условно здоровых беременных были протестированы с помощью аллель специфической полимеразной цепной реакции и определены генетические полиморфизмы факторов свертывания крови и фибринолиза (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбина, 5G / 4G PAI-1, -455 G → A фибриногена β) и эндотелиальной дисфункции (192 Q → R PON-1, 677 C → T MTHFR). Проведенное исследование показало целесообразность обследования женщин с привычным невынашиванием беременности на наличие наследственных дефектов в системе гемостаза (мутации генов фактора V Leiden, протромбина 20210G → A, полиморфизм гена PAI-1 5G/4G, фибриногена β -455 G → A) и эндотелиальной дисфункции

(полиморфізм гена MTHFR 677 C → T). Обнаружена высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) у пациенток с привычным невынашиванием беременности – 80,7%. При этом наиболее часто определялись патологические полиморфизмы, которые обуславливают дефекты фибринолиза в сочетании с дисфибриногенемией.

Abstract. Multigenic forms of thrombophilia in habitual miscarige. Voronin K.V., Davidenko N.V., Loskutova T.O. Miscarriage is an actual problem of modern obstetrics. The frequency of miscarriage is 10-25% of all pregnancies, and habitual abortion occurs in 5%. Habitual miscarriage is considered as a typical multifactorial disease, being the result of expression of functionally weakened versions of many genes on the background of adverse external and internal factors. The genetic nature of habitual miscarriage includes groups of genes responsible for hemostatic disorders and endothelial dysfunction. The aim of the study was to determine the frequency and the role of combination of allelic variants of thrombophilia genes and endothelial dysfunction in the development of habitual miscarriage. 109 women with recurrent miscarriage and 34 apparently healthy pregnant women were tested with allele specific polymerase chain reaction and genetic polymorphisms of coagulation factors and fibrinolysis (1691 G → A factor V Leiden, 20210 G → A prothrombin, 5G/4G PAI-1, -455 G → A fibrinogen β) and endothelial dysfunction (192 Q → R PON-1, 677 C → T MTHFR) were identified. The study showed the expediency of examination of women with habitual miscarriage for the presence of an inherited defect in the hemostatic system (gene mutations factor V Leiden, prothrombin 20210G → A, polymorphism of PAI-1 5G / 4G, fibrinogen β -455 G → A) and endothelial dysfunction (MTHFR gene polymorphism 677 C → T). A high frequency of multigene form of thrombophilia (two or more defects) in patients with habitual miscarriage - 80.7% was detected. Pathologic polymorphisms that cause fibrinolysis defects in combination with dysfibrinogenemia were identified the most frequently.

Невиношування вагітності є актуальною проблемою сучасного акушерства. Частота невиношування вагітності (НВ) становить 10-25 % всіх вагітностей [1]. У структурі НВ 5 % займає звичне невиношування вагітності (ЗНВ), яке передбачає дві і більше послідовні втрати вагітності в терміні до 16 тижнів [5]. У світовій літературі останніх років репродуктивні втрати об'єднані в синдром звичної втрати плода, який включає: один або більше мимовільних викиднів на терміні 10 тижнів і більше (включаючи розвиток вагітності); мертвонародження, неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності; три або більше мимовільні викидні на преємбріонічній або ранній ембріонічній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування [6]. Однією з причин ЗНВ є різні генетичні чинники. На цей час вважається, що ЗНВ може бути зумовлено не тільки хромосомними аномаліями, а й генетичними мутаціями і є результатом вираженої спадкової схильності [2, 3]. Слід розглядати ЗНВ як типове мультифакторіальне захворювання, тобто поєднаний результат експресії функціонально ослаблених варіантів багатьох генів на тлі несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбіну, 455 G → A фібріногену β, інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1)) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень,

так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень. Розвиток останніх пов'язано з посилюванням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активізацією процесів внутрішньосудинного тромбозу, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти. Відомо, що в жінок, що мали викидні до 12 тижнів вагітності, частіше за інших зустрічаються такі акушерські ускладнення, як прееклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [8]. Дослідники проблеми тромбофілії в різних країнах світу незалежно один від одного одержали дані про домінуючу роль придбаної і генетично зумовленої тромбофілії, а також їхніх поєднань у розвитку ЗНВ [3, 6, 8, 11]. За узагальненими даними світової літератури роль тромбофілії в структурі причин ЗНВ становить від 40% до 75% [4].

Докази мультифакторіальної природи ЗНВ обґрунтовують необхідність розширити спектр аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування. G. Larciprete et al. (2010) визначили, що деякі тромбофілії, а також їх поєднання несуть значно вищий ризик для результатів вагітності [10]. Потрібно зауважити на необхідності додаткового дослідження генів «ендотеліальної дисфункції» (метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C→T), параоксонази 1 (PON 1 192 Q→R) у сукупності з генетичними формами тромбофілії (поліморфізм генів 1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 455 G→A фібріногену β) для пояснення індивідуальних відмінностей у виникненні

ЗНВ вагітності. Однак питання, пов'язані з можливим поєднаним впливом патологічних поліморфізмів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції на розвиток ЗНВ, залишаються до кінця не з'ясованими.

Мета дослідження: визначити частоту та з'ясувати ролі поєднань алельних варіантів генів тромбофілії та ендотеліальної дисфункції в розвитку звичного невиношування вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для виконання поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались Наказом МОЗ України № 624 від 03.11 2008 року [5], а саме: дві або більше вагітності поспіль, що закінчились викиднем.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Визначали генетичні поліморфізми факторів згортання крові та фібринолізу (1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 5G/4G PAI-1, -455 G→A фібриногену β) та ендотеліальної дисфункції (192 Q→R PON-1, 677 C→T MTHFR), для чого використовували комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері. Для обчислень використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism для «Windows». Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювалась за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка. Для порівняння досліджуваних груп використовувались непарний t-тест, критерій χ^2 з перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса. Розраховували відношення шансів (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності $p < 0,05$ [7, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок в О групі був вірогідно більшим ($30,6 \pm 0,7$ року), ніж у К групі ($25,8 \pm 0,8$ року, $p < 0,05$), що зумовлено тим, що ця

вагітність була не першою, а в анамнезі пацієнтки вже мали вагітності. Середня кількість вагітностей на одну жінку в О групі ($3,0 \pm 0,3$) була в двічі більшою, ніж у К групі ($1,5 \pm 0,1$, $p < 0,05$), що пояснюється тим, що попередні вагітності у них частіше закінчувалися перериванням. Два мимовільні аборти в О групі мали 79 (72,5%) жінок, три – 15 (13,8 %), чотири – 1 (0,9%), 14 (12,8%) мали один мимовільний аборт та передчасні пологи поспіль.

Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу та «ендотеліальної дисфункції» виявив високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток зі ЗНВ (табл. 1).

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G→A) (табл. 1), виявлено, що гетерозиготний варіант 20210 GA притаманний лише групі зі ЗНВ ($p < 0,001$, OR=26,47; 95 % ДІ 1,6-445,7), а гомозиготний варіант 20210 GG має проєктивні властивості ($p < 0,001$, OR=0,03; 95 % ДІ 0,002-0,58). Подібні зміни стосуються і поліморфізму гена фактора V Leiden. Носії гетерозиготного варіанту 1691 GA гену фактора V Leiden в 3,8 рази частіше спостерігались в О групі ($p < 0,05$, OR=5,3; 95 % ДІ 1,5-18,5), а генотипу 1691 GG в 1,4 рази частіше реєструвались у К групі ($p < 0,05$, OR=0,18; 95 % ДІ 0,05-0,63).

Порівнюючи частоти генотипів PAI-1 5G/4G визначено, що генотип 5G/5G має захисні властивості щодо розвитку ЗНВ та зустрічається в 3,4 рази частіше у вагітних К групи ($p < 0,001$, OR= 0,16, 95% ДІ 0,07-0,36), ніж в О групі (табл. 1). Носії патологічної гомозиготи гена PAI-1 4G/4G реєструвались у 5,4 рази частіше в О групі ($p < 0,05$, OR=7,5; 95% ДІ 1,7-33,39). Щодо поліморфізму гена фібриногену β -455 G→A, то носії генотипу -455 AA у 8,55 рази частіше реєструвались в О групі ($p < 0,001$, OR= 9,7, 95 % ДІ 1,3-74,16).

Аналіз частот генотипів MTHFR 677 C→T виявив зниження частоти нормального генотипу CC у групі О (табл. 1). Його частота знижена в 2,1 рази порівняно з К групою ($p < 0,001$, OR=0,18, 95% ДІ 0,07-0,43). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR в О групі перевищувала значення К групи в 1,9 рази ($p < 0,05$, OR=2,6; 95% ДІ 1,0-6,2). Носії патологічної гомозиготи 677 TT реєструвались лише в О групі ($p < 0,05$, OR=21,7; 95% ДІ 1,3-368,6).

На підставі отриманих даних можна припустити, що поліморфізм у генах системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції створює несприятливий фон для виношування вагітності. Ми вважаємо, що це пов'язано з тим, що

відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу і фібриноутворення при імплантації. У цьому випадку протеїназ, синтезований бластоцистою, стає відносно недостатнім, щоб

зруйнувати матрикс в ендометрії і впровадитися на достатню глибину, що призводить до недостатньої інвазії трофобласту [6, 8], і може призвести до переривання вагітності.

Таблиця 1

Частота генотипів та алелів у вагітних досліджуваних груп, n (P %)

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
Протромбін 20210 G → A					
	GG	GA	AA	20210G	20210A
O (n=109)	77 (70,6)*	30 (27,5)*	2 (1,8)	184 (84,8)*	34 (15,6)*
K (n=34)	34 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	68 (100,0)	0 (0,0)
Leiden 1691 G → A					
	GG	GA	AA	1691G	1691A
O (n=109)	71(65,1)*	37 (33,9)*	1 (0,9)	179 (82,1)*	39 (17,9)*
K (n=34)	31 (91,2)	3 (8,8)	0 (0,0)	65 (95,6)	3 (4,4)
PAI-1 5G/4G					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
O (n=109)	18 (16,5)*	56 (51,4)	35 (32,1)*	92 (42,2)*	126 (57,8)*
K (n=34)	19 (55,9)	13 (38,2)	2 (5,9)	5 (75,0)	17 (25,0)
Фібриноген β -455 G → A					
	GG	GA	AA	-455G	-455A
O (n=109)	38 (34,9)*	44 (40,4)	27 (24,8)*	120 (55,0)*	98 (45,0)*
K (n=34)	25 (73,5)	8 (23,5)	1 (2,9)	58 (85,3)	10 (14,7)
MTHFR 677C → T					
	CC	CT	TT	677C	677T
O (n=109)	40 (36,7)*	48 (44,0)*	21 (19,3)*	128 (58,7)*	90 (41,3)*
K (n=34)	26 (76,5)	8 (23,5)	0 (0,0)	60 (88,2)	8 (11,8)
Параоксоназа 1 192 Q → R					
	QQ	QR	RR=	192Q	192R
O (n=109)	71 (65,1)	30 (27,6)	8 (7,3)	172 (78,9)	46 (21,1)
K (n=34)	25 (73,5)	7 (20,6)	2 (5,9)	57 (83,8)	11 (16,2)

Примітка. * - різниця показників статистично вірогідна з K групою (p<0,05).

Аналізуючи патологічні алелі досліджуваних поліморфізмів, встановлено, що найбільший вплив на розвиток ЗНВ мають алель 20210A гена

протромбіну та 677T MTHFR (табл. 2). Алель 192 R гена параоксонази 1 не має істотного впливу на розвиток ЗНВ.

Таблиця 2

**Показник відношення шансів
розвитку звичного невиношування
вагітності за наявності патологічних
алелів генів системи гемостазу
та ендотеліальної дисфункції**

Алель	OR	95 % ДІ
Протромбін 20210 А	28,05	1,7-464,3
Фактор V Leiden 1691 А	4,7	1,4-15,8
РАІ-1 4G	4,1	2,2-7,6
Фібриноген β -455 А	9,7	1,3-74,16
МТНFR 677 Т	21,66	1,3-368,6
Параоксоназа 1 192 R	1,4	0,6-2,9

Оскільки ЗНВ є багатофакторіальним захворюванням, то в її виникненні відіграють роль не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, за якого виявляють потенціювання їхньої дії. Як поєднання несприятливих генотипів розглядалися: гомо- і

гетерозиготні мутації гена протромбіну 20210 GA, AA, гена FV Leiden 1691 GA, AA, гомо- і гетерозиготні поліморфізми генів РАІ - 1 5G/4G, 4G/4G, гена FGB 455GA, AA, монозиготні поліморфізми PON - 1 192RR, МТНFR 677 ТТ. Аналізуючи розподіл поєднань патологічних варіантів генів, ми встановили, що вони частіше зустрічалися у вагітних зі ЗН (рис. 1).

Одночасне існування двох та більше патологічних поліморфізмів визначено у 88 (80,7%) жінок О групи проти 8 (23,5%) групи К ($p < 0,001$, OR= 13,6, 95% ДІ 5,4-34,3). Наявність трьох патологічних поліморфізмів збільшує шанси розвитку ЗНВ у 6,36 разу ($p < 0,05$, 95% ДІ 1,4-28,2), чотирьох у 13,05 разу ($p < 0,01$, 95% ДІ 0,76-223,2). Було виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів РАІ-1 5G/4G, 4G/4G та фібриногена β -455 GA, -455 AA між жінками зі ЗНВ та контрольною групою, які окремо (25,7% проти 14,7%) або в комбінації з іншими патологічними поліморфізмами в жінок О групи (55,9%) зустрічались вірогідно частіше, ніж у К групі (26,5%, $p < 0,05$, OR=3,5, 95% ДІ 1,5-8,3).

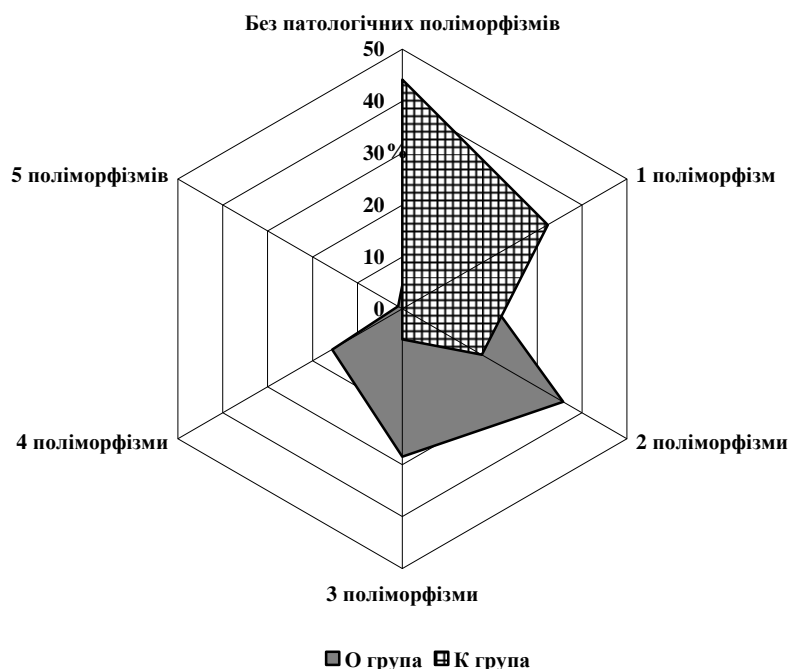


Рис. 1. Частота виявлення асоціацій поліморфних варіантів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності та у групі контролю

Отже, існування патологічних генних поліморфізмів, що потенціюють взаємні ефекти через одні й ті ж механізми, при цьому самі мають менші тромбогенні властивості або поєднання таких форм, при яких задіяні різні механізми виникнення невиношування вагітності, збільшують ризик її виникнення та мають бути враховані при обстеженні вагітних або при плануванні вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження показало доцільність обстеження жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на наявність

спадкових дефектів у системі гемостазу (мутації генів фактора V Leiden, протромбіну 20210G → A, поліморфізм гена PAI-1 5G/4G, фібриногена β-455 G → A) та ендотеліальної дисфункції (поліморфізм гена MTHFR 677 C → T).

2. Виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності - 80,7%. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що зумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян Н.П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н.П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014. - № 1. - С. 64-72.

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под. ред. В.С. Баранова. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 528 с.

3. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: метод. рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глотов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.

4. Плужникова Т.А. Опыт применения фолацина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемией // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 2. - С. 77-79.

5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ від 03.11.2008 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2008. – № 624.

6. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Руководство для

врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева [и др.]. – М.: Триада – Х, 2008. – 152 с.

7. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекомендации / С.А. Максимов, С.Ф. Зинчук, Е.А. Давыдова, В.Г. Зинчук. – Кемерово, 2010. – 28 с.

8. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М.Б. Шаманова, И.К. Гоголевская, Е.Г. Лебедева, М.А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2009. - № 1. – С. 104-107.

9. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

10. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res.- 2010. - Vol. 36, N 5. – P. 996-1002.

11. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes/ Y. Cao, Z. Zhang, Y. Zheng [et al.] // Genes Nutrition. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 1-8.

REFERENCES

1. Veropotvelyan NP. [Hereditary thrombophilia in women with sporadic and familiar reproductive losses in the first trimester of pregnancy]. Reproductive health. Vostochnaya Evropa. 2014;1:64-72. Russian.

2. Baranov VS. [Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009;528. Russian.

3. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Determination of genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy: guidelines]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009;68. Russian.

4. Pluzhnikova TA. [Experience in the use of folacin in women with reproductive losses and hyperhomocysteinemia]. Problemy reproduktivnoy zhizni: nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2008;14(2):77-79. Russian.

5. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 03.11.2008 № 624]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini. K; 2004. Ukrainian.

6. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM, Perederyeva EB. [Prevention of recurrent pregnancy complications in terms of thrombophilia. Guide for Physicians]. M. Triada Kh. 2008;152. Russian.

7. Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. [Risks and evaluation in biomedical research: guidelines]. Kemerovo. 2010;28. Russian.

8. Shamanova MB, Gogolevskaya IK, Lebedeva EG, Kurtser MA. [The role of mutations in the genes of FII, FV and MTHFR in patients with recurrent pregnancy loss]. Problemy reproduktivnoy zhizni: nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2009;1:104-107. Russian.

9. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and tasks]. Dnipropetrovsk: IMA-PRESS. 2012;576. Russian.

10. Cao Y, Zhang Z, Zheng Y, Yuan W, Wang J, Liang H, Chen J, Du J. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in

folic acid metabolism-related genes. *Genes and nutrition*. 2014;9(3):1-8.

11. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010;36(5):996-1002.

Стаття надійшла до редакції
23.12.2014



УДК 616.24-007.272-036.1-002.1:615.859

К.Ю. Гашинова

ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ: ФАКТОРИ, ЩО ВЛИВАЮТЬ НА ТРИВАЛІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of faculty therapy and endocrinology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: gashynova@mail.ru

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, госпіталізація

Key words: COPD, exacerbation, hospitalisation

Реферат. Обострение ХОБЛ: факторы, влияющие на длительность госпитализаций. Гашинова Е.Ю.
Изучение причин удлинения сроков госпитализации при обострении ХОБЛ может способствовать оптимизации лечения, снижению затрат на пациента и позволит избежать повторения таких эпизодов. Целью работы было определение показателей, влияющих на длительность пребывания в стационаре пациентов в связи с обострением ХОБЛ. Проведен ретроспективный анализ историй болезней стационарных больных, госпитализированных с диагнозом «обострение ХОБЛ» в терапевтическое отделение КУ «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета» на протяжении трех лет. Установлено, что возраст, рост, количество сопутствующих заболеваний, наличие каких-либо симптомов или изменений в лабораторных анализах не влияют на длительность госпитализаций вследствие обострения ХОБЛ. Независимо от частоты поступлений в стационар, длительность пребывания в отделении умеренно позитивно и достоверно коррелирует со стадией заболевания ($R = 0,516$, $p < 0,001$). Снижение показателей функции внешнего дыхания, особенно $ОФВ_1$, достоверно увеличивает сроки пребывания в стационаре как при однократной ($R = -0,457$, $p < 0,001$), так и при многократной госпитализации в течение трех лет ($R = -0,512$, $p < 0,001$). Сниженный обиходный вес и индекс массы тела во время госпитализации являются прогностически неблагоприятными факторами, потому что эти параметры, хотя и слабо, но достоверно негативно коррелируют с количеством дней, проведенных в стационаре ($R = -0,195$, $p = 0,028$ и $R = -0,246$, $p = 0,005$ соответственно). В популяции больных, госпитализированных из-за обострения ХОБЛ, установлена умеренная позитивная достоверная связь ($R = 0,392$, $p < 0,001$) между длительностью пребывания в стационаре и количеством госпитализаций на протяжении трех лет. Зависимость длительности госпитализации при обострении ХОБЛ от пола требует дальнейшего изучения.

Abstract. COPD exacerbation: factors influencing hospitalization duration. Gashynova K.Yu. *Studying the causes of hospitalization prolongation terms in COPD exacerbation may help optimize treatment, reduce expenditures on the patient and avoid episodes relapses. The aim of the work was to determine the factors affecting the length of hospitalization due to COPD exacerbation. A retrospective analysis of medical records of inpatients hospitalized with COPD exacerbation to therapeutic department of CI "Dnipropetrovsk municipal clinical hospital N 6" of "Dnipropetrovsk regional council" during three years was done. It was found that age, height, number of comorbidities, presence of any symptoms or changes in laboratory analyses do not affect the duration of hospitalizations due to COPD exacerbations. Regardless of the frequency of hospital admissions, length of hospitalization moderately positively and reliably correlates with the disease stage ($R = 0,516$, $p < 0,001$). Decrease of respiratory function indices, especially FEV_1 , significantly increases the length of stay in the hospital both in case of one ($R = -0,457$, $p < 0,001$) or multiple hospitalization during three years ($R = -0,512$, $p < 0,001$). Reduced body weight and low body mass index during hospitalization are prognostically unfavorable factors, because these parameters, though weakly, but reliably negatively correlate with the number of days spent in the hospital ($R = -0,195$, $p = 0,028$ and $R = -0,246$, respectively, $p = 0,005$). In the population of patients hospitalized due to COPD exacerbation, moderately positive reliable correlation ($R = 0,392$, $p < 0,001$) between the length of hospital stay and number of hospitalizations during three years was established. The dependence of hospitalization duration in COPD exacerbations on patient's gender requires further investigation.*

Загострення є подією великого значення в перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), оскільки воно відіграє важливу роль у збільшенні смертності, погіршенні якості життя пацієнтів і зростанні соціальної та економічної вартості хвороби [5, 6, 9, 10]. Серед похилих осіб дестабілізація перебігу ХОЗЛ – один з поширених факторів, який призводить до госпіталізації [14]. На помірні або тяжкі загострення припадає понад 40% коштів системи охорони здоров'я, що призначені на ведення хворих з ХОЗЛ [12]. Неефективне лікування і надмірно тривале перебування у шпиталі є чинниками найбільшої частки витрат внаслідок загострень [6]. Особливої уваги потребують повторні госпіталізації. Встановлено, що при них витрати зазвичай значно вищі, ніж при початковому перебуванні у стаціонарі [8]. Незважаючи на те, що в останні роки з'явилося декілька публікацій стосовно ймовірних чинників виникнення тяжких загострень ХОЗЛ, дані про фактори, що впливають на тривалість перебування у стаціонарі, практично відсутні [7, 8, 11, 14]. Між тим, розуміння предикторів подовження строків госпіталізації при загостренні ХОЗЛ може допомогти оптимізувати лікування, зменшити витрати на хворого та уникнути повторення подібних епізодів.

Метою дослідження було встановлення показників, що впливали на тривалість перебування у стаціонарі хворих на ХОЗЛ внаслідок загострення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані в терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня»

Дніпропетровської обласної ради» впродовж трьох років.

Критерієм відбору історій до аналізу був верифікований діагноз «загострення ХОЗЛ» відповідно до Наказу №128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [3] з урахуванням даних пост-бронходіляційного спірометричного обстеження за умови виконання тестів за міжнародними стандартами якості та рекомендаціями вітчизняних вчених [1, 13].

Критеріями виключення історій хвороб із розбору була наявність клініко-рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату у плевральній порожнині під час госпіталізації.

У всіх хворих вивчалися антропометричні дані (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ)), медичний анамнез (тривалість захворювання, статус паління, наявність задокументованої супутньої патології), скарги (кашель, характер мокротиння, задишка), результати фізикального огляду (ціаноз, ознаки емфіземи, участь додаткової мускулатури в диханні, дані аускультативної), рентгенографії органів грудної клітки, ЕКГ, спірографічного дослідження з оцінкою показників після проби з бронходіляторами (рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$), форсованої життєвої ємності легень ($ФЖЄЛ$) та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$), дані загального аналізу крові, загального аналізу сечі, рівень загального та С-реактивного білків у сироватці крові при надходженні до відділення. Ключовими точками цього етапу дослідження були наявність або відсутність повторної госпіталізації та тривалість перебування у стаціонарі у зв'язку із загостренням ХОЗЛ.

За даними, що отримувались у ході проведеного аналізу, планувалось визначення чинників,

які призводили до збільшення тривалості перебування у стаціонарі у зв'язку із загостренням ХОЗЛ. Отримані результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) [2, 4]. Залежність між показниками (кількісними, якісними) оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R) незалежно від їх розподілу. Для оцінки вірогідності відмінностей між коефіцієнтами кореляції в двох групах використовувалась опція «тест відзнак для коефіцієнтів кореляцій». При аналізі всіх типів даних значущими вважались відмінності між групами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До остаточного аналізу були відібрані 162 історії хвороби, в яких діагноз загострення ХОЗЛ, що потребує госпіталізації, був підтверд-

жений як клініко-анамнестичними, так і спірометричними показниками, та в яких були відсутні ознаки критеріїв виключення.

При детальному аналізі всіх загострень ХОЗЛ, що потребували госпіталізації, з'ясовано, що у 112 випадках ($69,14 \pm 3,63\%$) хворі були госпіталізовані лише одноразово протягом трьох років. Однак майже третя частина епізодів перебування у стаціонарі через загострення ХОЗЛ – 50 ($30,86 \pm 3,63\%$) – була зумовлена госпіталізацією одних і тих пацієнтів.

Таким чином, для наступного етапу аналізу нами було виділено дві групи хворих: група I (112 осіб) – ті, які були госпіталізовані одноразово, та група II (19 осіб) – ті, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ два і більше разів протягом трьох років. Обидві групи були порівняні за статтю, віком та антропометричними даними (табл. 1).

Таблиця 1

Антропометричні дані хворих, які були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ

Показники	Група I (n = 112)	Група II* (n = 19)	p
Стать:			
1) чоловіки, n (P [95 % CI])	79 (0,71 [0,62-0,78])	16 (0,84 [0,60-0,96])	0,239
2) жінки, n (P [95% CI])	33 (0,29 [0,22-0,38])	3 (0,16 [0,05-0,40])	0,239
Вік Med [25 %-75 %], роки	65,00 [55,00-69,00]	59,00 [53,00-73,00]	0,882
Зріст M \pm SD, см	169,45 \pm 8,46	171,26 \pm 8,01	0,387
Вага Med [25 %-75 %], кг	75,00 [69,00-85,00]	70,00 [60,00-90,00]	0,253
ІМТ Med [25 %-75 %], кг/м ²	26,12 [23,62-29,73]	25,71 [20,78-28,38]	0,137

Примітка. * – дані групи II наведені для першої зареєстрованої госпіталізації.

При проведенні кореляційного аналізу, поперше, оцінювались показники з усіх історій хвороб у цілому, по-друге, – окремо у групах порівняння.

Для всіх випадків надходження до терапевтичного відділення встановлено позитивний помірний ($R = 0,516$) достовірний ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок між стадією захворювання та тривалістю перебування у стаціонарі (рис. 1).

Аналогічні дані були отримані при проведенні аналізу окремо по групах. Так, серед госпіталізованих одноразово $R = 0,472$ ($p < 0,001$), а в

тих, хто потрапляв до стаціонару багаторазово – $R = 0,696$ ($p = 0,001$). Хоча на перший погляд зв'язок у групі II здавався сильнішим, при статистичній обробці даних було встановлено, що коефіцієнти кореляції Спірмена достовірно не відрізнялись між групами ($p = 0,198$).

Оскільки було виявлені, що стадія захворювання впливатиме на строки перебування у стаціонарі при загостренні ХОЗЛ, наступними вагомими факторами, які могли б зумовити тривалість госпіталізації, очікувано були значення показників функції зовнішнього дихання.

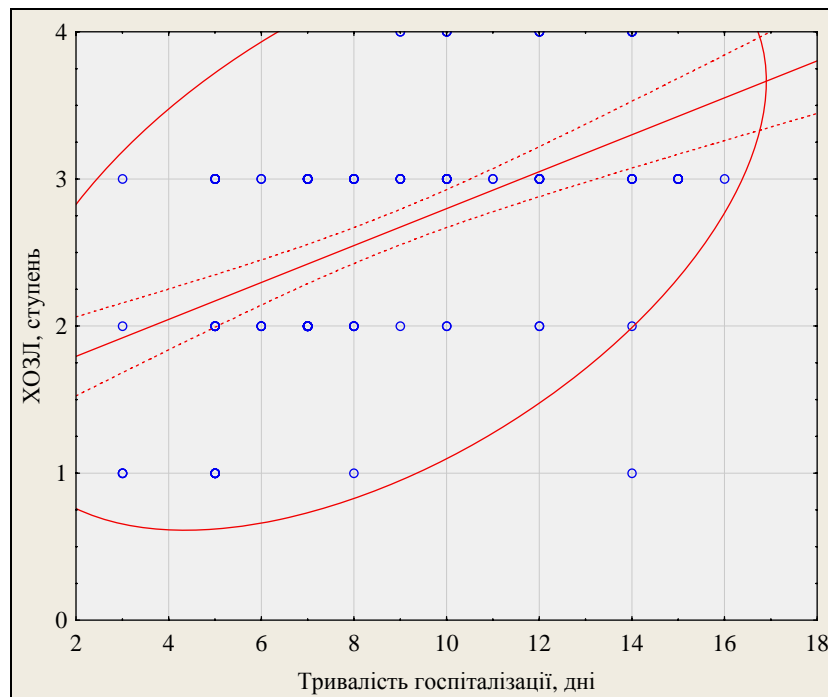


Рис. 1. Дані аналізу кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості захворювання та тривалістю госпіталізації у хворих із загостренням ХОЗЛ

У цілому в популяції госпіталізованих через загострення ХОЗЛ зменшення значень основних показників функції зовнішнього дихання призвело до більш довгої госпіталізації. Для ОФВ₁ – $R = -0,512$ ($p < 0,001$); для ФЖЄЛ – $R = -0,421$ ($p < 0,001$); для ОФВ₁/ФЖЄЛ – $R = -0,354$ ($p < 0,001$). Притому дещо вагомішим виглядає зв'язок між зниженням ОФВ₁ і пролонгацією перебування в лікарні.

При розгляді кореляційних відносин між показниками функції зовнішнього дихання та тривалістю перебування у стаціонарі в групах з різною частотою госпіталізацій одержані результати були ідентичні даним у цілої популяції (табл. 2). Вірогідних відмінностей між групами за силою кореляційного зв'язку встановлено не було.

Таблиця 2

Дані аналізу кореляційного зв'язку між тривалістю госпіталізації та показниками функції зовнішнього дихання у групах хворих із загостренням ХОЗЛ

Показники	Тривалість госпіталізації у групі I (n = 112)		Тривалість госпіталізації у групі II* (n = 19)		p
	R	p	R	p	
ОФВ ₁	-0,457	< 0,001	-0,512	< 0,001	0,771
ФЖЄЛ	-0,383	< 0,001	-0,421	< 0,001	0,859
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	-0,279	0,003	-0,354	< 0,001	0,772

Примітка. * – дані групи II наведені для першої зареєстрованої госпіталізації.

Ще одними факторами подовження строків перебування у відділенні виявились зниження загальної ваги та ІМТ. Так, для усіх хворих, що були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ, встановлений слабкий, але достовірний нега-

тивний кореляційний зв'язок між тривалістю госпіталізації та вагою ($R = -0,195$, $p = 0,028$). Аналогічні показники отримані й для ІМТ ($R = -0,246$, $p = 0,005$) (рис. 2).

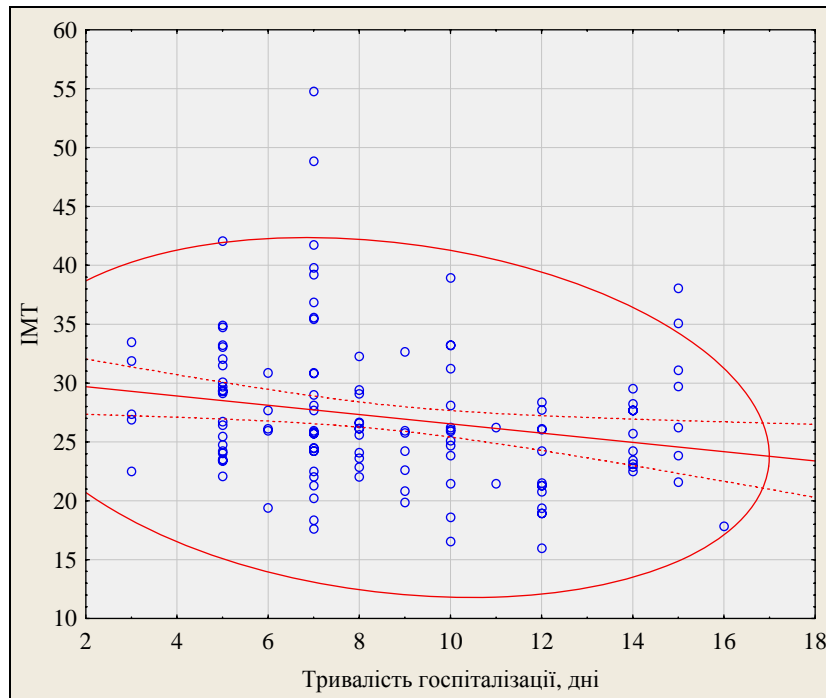


Рис. 2. Дані аналізу кореляційного зв'язку між тривалістю госпіталізації та ІМТ у хворих із загостренням ХОЗЛ

Приблизно такі ж самі дані були отримані при проведенні кореляційного аналізу по групах. Проте лише для хворих, які були госпіталізовані одноразово, встановлений зв'язок був достовірним (для ваги – $R = -0,219$, $p = 0,023$, для ІМТ – $R = -0,242$, $p = 0,011$).

Згідно з отриманими результатами кореляційного аналізу, в цілому у популяції хворих, які були госпіталізовані, встановлений помірний позитивний вірогідний зв'язок ($R = 0,392$, $p < 0,001$) між тривалістю перебування у стаціонарі та кількістю госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом трьох років. При цьому слід зазначити, що окремо в групі II такого зв'язку встановлено не було ($p = 0,795$). Вочевидь, тривалість госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ збільшується при наявності самого факту багаторазового потрапляння до стаціонару незалежно від кількості повторних госпіталізацій.

Нами не було встановлено достовірного вагомого впливу віку, зросту, кількості супутніх захворювань, клінічних симптомів, показників загального та біохімічного аналізу крові на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ ані в цілому у популяції хворих, ані окремо по групах ($p > 0,05$).

У ході порівняння тривалості госпіталізації в осіб різної статі виявлено, що в цілому серед хворих, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ, чоловіки знаходились у стаціонарі віро-

гідно довше ($p = 0,039$), ніж жінки – 8,00 [7,00-12,00] та 7,00 [5,00-10,00] днів відповідно. Така ж тенденція зберігалася й при окремому аналізі в групах 1 та 2, проте зазначені відмінності були невірогідними ($p = 0,492$ та $p = 0,128$ відповідно), найімовірніше, через малу загальну кількість жінок.

ВИСНОВКИ

1. Вік, зріст, кількість супутніх захворювань, наявність будь-яких клінічних симптомів чи змін показників загального та біохімічного аналізу крові не впливають на тривалість госпіталізацій при загостренні ХОЗЛ ані в цілому у популяції, ані окремо по групах з різною кількістю госпіталізацій протягом минулих трьох років.

2. Незалежно від частоти надходження до стаціонару внаслідок загострення ХОЗЛ, тривалість перебування в лікарні помірно позитивно й достовірно корелює зі стадією захворювання ($R = 0,516$, $p < 0,001$).

3. Зниження показників функції зовнішнього дихання, особливо ОФВ1, вірогідно збільшує строки перебування у стаціонарі як при одноразовій госпіталізації ($R = -0,457$, $p < 0,001$), так і при потраплянні до стаціонару декілька разів ($R = -0,512$, $p < 0,001$).

4. Знижена загальна вага та ІМТ при потраплянні до стаціонару є прогностично несприятливими факторами в аспекті тривалого перебування в лікарні, тому що хоча й слабо, але

вірогідно негативно корелюють з кількістю днів, проведених у стаціонарі ($R = -0,195$, $p = 0,028$ та $R = -0,246$, $p = 0,005$ відповідно).

5. У популяції хворих, що були госпіталізовані через загострення ХОЗЛ, встановлений помірний позитивний вірогідний зв'язок

($R = 0,392$, $p < 0,001$) між тривалістю перебування у стаціонарі та кількістю госпіталізацій протягом трьох років.

6. Вплив статі на тривалість госпіталізації при загостренні ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхолегеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М. Мостовий, Т.В. Константинович-Чічерельо, О.М. Колошко, Л.В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія": наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К., 2007. – 146 с.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-сфера, 2002. – 312 с.

5. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

6. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality / P.N. Perera, E.P. Armstrong, D.L. Sherrill, G.H. Skrepnek // COPD. – 2012. – N 9. – P.131–141.

7. Baker Christine L. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization / Christine L. Baker, Kelly H. Zou, Jun Su R // Inter. J. COPD. – 2013. – N 8. – P. 551–559.

8. Elixhauser A. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008 [Electronic Resource] /

A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka. – HCUP Statistical Brief # 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Режим доступу: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource] / WHO, 2011. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.com/>.

10. Natural history of chronic bronchitis and emphysema / C.M. Fletcher, R. Peto, C.M. Tinker, F.E. Speizer. – Oxford: Oxford University Press, 1976. – 272 p.

11. Prediction model for COPD readmissions: catching up, catching our breath, and improving a national problem / A. Bravein, K. Lukasz, P. Arvin [et al.] // J. Community Hospital Inter. Med. Perspect. – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 302–304.

12. Risk Factors of Readmission in Acute Exacerbation of Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. González, E. Servera, G. Ferris, M.L. Blasco [et al.] // Arch. Bronconeumologia. – 2004. – Vol. 40, Issue 11. – P. 502–507.

13. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing [Text] / V. Brusasco [et al.] // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.

14. Trends in hospitalization with chronic obstructive pulmonary disease – United States, 1990–2005 / D.W. Brown, J.B. Croft, K.J. Greenlund, W.H. Giles // COPD. – 2010. – N 7. – P. 59–62.

REFERENCES

1. Mostoviy YuM, Konstantinovich-Chicherel'o TV, Koloshko OM, Rasputina LV. [Respiratory function testing in patients with broncho-pulmonary diseases]. Vinnitsya; 2000. Russian.

2. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistic methods in medical-biological investigations by means of Excel] Kiev: Morion; 2000. Russian.

3. [On approval of clinical protocols of care in the specialty "Pulmonology"]: Order №128 MoH of Ukraine (March 19, 2007). Ukrainian.

4. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA] Moscow: Mediasphera; 2002. Russian.

5. Feshchenko YuI. [New edition of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2012;2: 6–8. Russian.

6. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. COPD. 2012;9:131–41.

7. Baker CL, Zou KH, R JunSu. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. International Journal of COPD. 2013;8: 551–9.

8. Elixhauser A, Au D, Podulka J. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008. HCUP Statistical Brief # 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [cited 2014 Aug 15]; [about 2 p.]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary

disease. NHLBI/WHO workshop report WHO, 2011. [cited 2014 Aug 15]; Available from: <http://www.gold-copd.com/>.

10. Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Speizer FE. Natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.

11. Bravein AA, Lukasz K, Arvin P, et al. Prediction model for COPD readmissions: catching up, catching our breath, and improving a national problem. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2012;2(1):302-4.

12. González C, Servera E, Ferris G, Blasco ML, Marín J. Risk Factors of Readmission in Acute Exacerbation of Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumología*. 2004;40(11):502-7.

13. Brusasco V, et al. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26:319-38.

14. Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ, Giles WH. Trends in hospitalization with chronic obstructive pulmonary disease – United States, 1990-2005. *COPD*. 2010;7:59-62.

Стаття надійшла до редакції
19.12.2014



УДК 616.89-008.454-036-056.83

И.Д. Спирина¹,
С.Ф. Леонов¹,
Т.И. Шустерман¹,
Я.С. Варшавский²

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЧЕСКОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ЛИЧНОСТИ, ЗЛУПОТРЕБЛЯЮЩЕЙ АЛКОГОЛЕМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»¹

кафедра психиатрии, общей и медицинской психологии

(зав. – д. мед. н., проф. И.Д. Спирина)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» Днепропетровского областного совета»²

(гл. врач – к. мед. н. Ю.Н. Завалко)

ул. Бехтерева, 1, Днепропетровск, 49115, Украина

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"¹

Department of Psychiatry, General and Medical Psychology

Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: kromp@yandex.ru

CI «Dnipropetrovsk clinical psychiatric hospital of Dnipropetrovsk regional council»²

Bekhterev str., 1, Dnepropetrovsk, 49115, Ukraine

e-mail: dkpl@i.ua

Ключевые слова: *депрессия, органическое расстройство, злоупотребление алкоголем*

Key words: *depression, organic disorder, abusing alcohol*

Реферат. Клініко-психопатологічні особливості органічного депресивного розладу в особи, яка зловживає алкоголем (клінічний випадок). Спірина І.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.І., Варшавський Я.С. У статті наведено опис клінічного випадку органічного депресивного розладу в особи, яка зазнала черепно-мозкової травми і зловживала алкоголем, з виділенням низки клініко-психопатологічних особливостей. Знижений настрій, уповільнення темпу мислення, порушення сну, зниження самооцінки, іпохондричні тенденції дозволили діагностувати депресивний розлад. Про органічний генез захворювання свідчили дані анамнезу про перенесену контузію головного мозку, а також виявлена при психодіагностичному дослідженні інертність нервово-

психічних процесів. Зловживання алкоголем особою, яка мала несприятливий органічний фон, сприяло появі в клінічній картині психотичних симптомів. Галюцинаторні та маячні включення відносно швидко купірувалися на тлі антипсихотичної терапії, що свідчило про їх вторинність по відношенню до афективних (депресивних) симптомів.

Abstract. Clinical and psychopathological features of organic depressive disorder in the individual abusing alcohol (case report). Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Yo., Varshavskiy Ya.S. *The article describes a clinical case of organic depressive disorder in the personality who sustained a traumatic brain injury and who abused alcohol, with distinguishing number of clinical and psychopathological features. Depressed mood, slowed thinking process, sleep disturbances, low self-esteem, hypochondriacal tendencies allowed to diagnose depressive disorder. Clinical history on sustained brain concussion, as well as inertness of nervous and mental processes revealed in psychodiagnostic study testified to organic genesis of the disease. Alcohol abuse by the person having an adverse organic background contributed to appearance of psychotic symptoms in clinical picture. Hallucinatory and delusional inclusions relatively quickly stopped on a background of antipsychotic treatment; this testified that they are secondary to the affective (depressive) symptoms.*

Депрессию относят к наиболее распространенным расстройствам здоровья человека [2]. Хронической депрессией страдает приблизительно 4% общей популяции людей [2, 4]. Среди пациентов с соматическими и неврологическими заболеваниями депрессивные расстройства встречаются еще почти в 2 раза чаще [1, 3]. Наиболее часто цереброорганическая депрессия, т.е. причинно связанная с дисфункцией головного мозга, возникает при последствиях черепно-мозговой травмы [1]. Злоупотребление алкоголем больными с органическим депрессивным расстройством привносит негативные особенности в клиническую картину депрессии, приводит к трудностям лечения и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Симптомы органической депрессии могут быть достаточно тяжелыми и опасными для пациента, поэтому необходимо их своевременное распознавание и лечение для предупреждения хронификации [2, 5].

Целью данной статьи является выделение клинично-психопатологических особенностей органического депрессивного расстройства у лиц, злоупотребляющих алкоголем, путем описания клинического случая.

Пациент, Н., 46 лет, не работает. Впервые был госпитализирован в Коммунальное учреждение «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» Днепропетровского областного совета» 14.10.2013 г., где находился на лечении по 13.12.2013 г.

Анамнез: наследственность психическими заболеваниями не отягощена. Родился в семье служащих, был единственным ребенком. Раннее развитие соответствовало возрастным нормам. Окончил 10 классов средней школы и Днепропетровский государственный институт физической культуры и спорта по специальности – тренер-преподаватель. В армии отслужил пол-

ный срок, служба проходила в Афганистане. Во время службы в 1988 г. получил контузию головного мозга, в течение месяца находился на лечении в госпитале. Демобилизован в срок. Является участником боевых действий. После службы в армии в течение пяти лет работал учителем физической культуры в средней школе, затем был разнорабочим, реализатором на вещевом рынке, сезонным рабочим за границей (Греция, Испания). Официально не работает с 2001 г., последние два года подрабатывал реализатором на радиорынке. Разведен, имеет сына 15 лет, который проживает с матерью. С сыном отношения поддерживает, периодически созванивается по телефону. Проживает в 2-комнатной квартире с пожилой матерью. Курит, во время службы в Афганистане эпизодически наркотизировался гашишем. В течение последних двух лет стал злоупотреблять алкоголем, пил практически ежедневно, предпочитая водку и пиво.

Из перенесенных заболеваний отмечает детские инфекции. Туберкулез, венерические заболевания, вирусный гепатит, оперативные вмешательства, аллергические реакции, гемотрансфузии – отрицает. Ранее за психиатрической помощью не обращался.

Доставлен в стационар бригадой скорой психиатрической помощи по вызову оперативного дежурного районного отделения милиции. В милицейском рапорте указано, что 14.10.2013 г. из-под двери квартиры пациента начал идти дым. Пациента дома не было. Вызванные соседями работники пожарной службы, взломав дверь, помимо причины спонтанного возгорания (загорелся телевизор), обнаружили в ванной комнате труп матери больного. По результатам экспертизы было установлено, что женщина умерла около двух месяцев назад и все это время труп находился в квартире. Со слов соседей пациент в последнее время вел себя

неадекватно, злоупотреблял алкоголем, на их вопросы о матери отвечал невнятно, говорил, что она находится в психиатрической клинике и посещения к ней запрещены, никого не впускал в квартиру. По возвращению домой пациент стал заявлять, что мать жива, он только что ходил в аптеку за «лекарствами» для нее, начал разговаривать с телом умершей матери. Был осмотрен врачами-психиатрами и с диагнозом «Органическое бредовое расстройство» направлен в КУ «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» ДООС», куда был госпитализирован без осознанного согласия.

При поступлении: тревожен, беспокоен, суетлив. Речь тихая. Доступен формальному контакту, дезориентирован в месте нахождения, правильно ориентирован в календарном времени и собственной личности. Периодически во время беседы застывал в одной позе, замолкал, смотрел в одну точку. В последующем избирательно отвечал на вопросы, не всегда в плане задаваемых. Отмечал, что не может сосредоточиться. Жаловался на бессонницу, слабость. Заявлял, что вся информация в милицейском рапорте – «ложь», что его мать жива и находится на лечении в больнице скорой медицинской помощи, т.к. «ей стало плохо». Говорил, что мать страдает сахарным диабетом и слабоумием, а также последние 1,5 месяца ничего не ела. Он пытался ее кормить, умывал влажным полотенцем, поднимал, пытался разговаривать с ней, вспоминал ее бывших коллег, но она ему не отвечала, «потом как-то быстро пожелтела, похудела, в комнате был неприятный запах, но, потом я привык». Почему не вызывал к матери врача, объяснить не смог. В беседе сообщил, что последние три месяца практически не спал, смотрел телевизор, ложился в 3-4 часа утра, спал прерывисто несколько часов. Факт смерти матери категорически отрицал, убежден, что ей просто «стало плохо» и ее «забрала скорая». Внимание крайне неустойчивое. Мышление замедлено по темпу, вязкое, ригидное. Настроение снижено. Осознание болезни отсутствует.

Соматический статус: кожные покровы обычной окраски, чистые. Астенизирован, высокого роста. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 80 ударов в минуту. АД – 110/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги.

Неврологический статус: ЧМН – без особенностей. Сухожильные рефлексы симметричны, оживлены. Патологических рефлексов нет. В

позе Ромберга – шаткость, пальце-носовая проба с промахиванием.

В отделении: доступен формальному речевому контакту. Настроение снижено. Большую часть дня проводил в постели, укрывшись одеялом с головой. Пассивно отмечал, что при поступлении слышал «голоса» знакомых и друзей, которые с ним что-то «обсуждали», «вспоминали о прошлом, ругались». Говорил, что «голоса» появились в последние 3-4 месяца, чаще бывали по вечерам. Не отрицал, что злоупотреблял алкоголем. Вял, апатичен. Периодически застывал в одной позе, смотрел в одну точку. Ничем не интересовался. Рассказал, что дома чувствовал себя очень плохо, «творилось что-то непонятное, совершенно не было настроения, было чувство оцепенения, все делал как на «автопилоте», не понимал, что нужно делать, отмечалась отрешенность от реальности». Говорил, что событий последних 1,5-2 месяцев практически не помнит. Считал, что соседи «плохо» на него смотрят, «знают» о нем что-то плохое, «подсмеиваются» над его больной матерью. Заявлял, что ему хотелось спрятаться от всех и спрятать мать от «насмешек», «я никому не хотел говорить, что с мамой очень плохо, тогда она уже ничего не ела и ничего не говорила, я не мог ей уже ничем помочь, уходил от проблем и много пил». Осознания болезни нет. Лечение принимает неохотно. В ходе последующего активного лечения, продуктивная психотическая симптоматика померкла, уменьшилась тревога, появилось формальное осознание болезни, нормализовался сон, исчезли «голоса», выровнялось настроение. Сообщил, что примерно через 2-3 недели после начала лечения «как-бы пришел в себя», «понял, что мать умерла», «мысли упорядочились».

Анализы: общий анализ крови (14.10.2013 г.), мочи (15.10.2013 г.) – без патологии. Анализ кала на яйца глист, кишечную угрицу (15.10.2013 г.) – отрицательный. Биохимический анализ крови (15.10.2013 г.) – норма. Реакция Вассермана (15.10.2013 г.) – отрицательная. Мазок на дифтерию (15.10.2013 г.) – отрицательный. Антитела к ВИЧ (19.10.2013 г.) – не выявлены. Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов (18.10.2013 г.) – не обнаружены.

Флюорограмма (18.10.2013 г.) – легкие и сердце в норме. **Электроэнцефалограмма** (25.10.2013 г.) – патологических форм активности, очаговых изменений не выявлено. **Электрокардиограмма** (25.10.2013 г.) – синусовая тахикардия, умеренные диффузные изменения миокарда.

Консультация невропатолога (25.10.2013 г.) – неврологически здоров.

Консультация окулиста (07.11.2013 г.) – пресбиопия обоих глаз.

Консультация психолога (16.10.2013 г.): больной речевому контакту доступен. Эмоционально маловыразителен, заторможен. На поставленные вопросы отвечает в плане задаваемого, уклончиво. Предъявляет жалобы на плохой, прерывистый сон. Свой поступок с мертвой матерью объясняет своеобразно: «в оцепенении, как на автопилоте, не хотел расставаться с единственным близким человеком». Последний год не хотел никого пускать к матери, так как у нее появились проблемы с памятью, а окружающие над ней «смеялись». Сам тоже не хотел общаться со знакомыми, чтобы оградить себя от негативной информации. Злоупотреблял спиртными напитками. Критика снижена.

К ситуации исследования отношение доброжелательное. В инструкциях уточняет нелепые детали. Задания выполняет в замедленном темпе, старательно. Подсказку воспринимает с трудом. Формально коррегируем.

Выявлена недостаточность активного внимания в виде трудностей концентрации, неустойчивости, некоторая инертность нервно-психических процессов.

Память снижена в умеренной степени. Кривая механического запоминания 10 слов зигзагообразна, свидетельствует об истощаемости мнестической функции по гиперстеническому типу. Текст прочитанного воспроизводит с ошибками, не искажающими смысл прочитанного.

При исследовании мыслительной деятельности выявляется некоторая непоследовательность суждений: ошибочные решения чередуются с правильными. Мышление замедленное по темпу, вязкое, обстоятельное, ригидное. Проекция алкогольных мыслей и проблем. Конструктивный праксис снижен незначительно.

Самооценка занижена по большинству шкал. Считает себя: больным (7) – «здоровый такого бы не сделал», глупым (7) – «если человек сделал такое», с плохим характером (7) – «много недостатков», не очень счастливым (5). Уровень притязаний завышенный, ригидный, не соответствует уровню реальных достижений.

По данным ММРІ (mini-mult) профиль пилообразный, значения всех шкал в границах верхней нормы. Наибольшие значения по шкалам ипохондрии (62Т) и психастении (60Т). В связи с тревожностью и стремлением избежать вероятных опасностей относительно легко возникает беспокойство о состоянии своего физи-

ческого здоровья. Страх перед возможным заболеванием.

Таким образом, на фоне недостаточности активного внимания, некоторой инертности нервно-психических процессов выявляется снижение памяти в умеренной степени с истощаемостью по гиперстеническому типу, некоторая непоследовательность суждений, замедленный темп мышления, вязкость, обстоятельность, ригидность. Страх перед возможным заболеванием.

Лечение: труксал 50 мг/сутки, солерон 300 мг/сут, пароксин 20 мг/сутки, феназепам 1 мг/сутки, витаминотерапия, симптоматическое лечение. Исход – улучшение.

При выписке: доступен продуктивному речевому контакту. Жалоб на здоровье не предъявлял. Настроение ровное. Эмоционально адекватен. Поведение упорядочено. Бреда, галлюцинаций не выявлено. Суицидальных мыслей не высказывал. Осознание перенесенного болезненного состояния достаточное. Отпускался в лечебный отпуск, возвратился в стабильном состоянии. Строил реальные планы на будущее, высказывал намерения дома продолжать поддерживающее лечение.

Диагноз: органическое депрессивное расстройство с психотическими симптомами у личности, злоупотребляющей алкоголем (F 06.32 – шифр диагноза по МКБ-10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся в клинической картине пониженное настроение, замедление темпа мышления, нарушение сна, снижение самооценки, ипохондрические тенденции позволили диагностировать депрессивное расстройство. Об органическом генезе заболевания свидетельствовали данные анамнеза о перенесенной контузии головного мозга, а также выявленные при психодиагностическом исследовании инертность нервно-психических процессов, недостаточность активного внимания, снижение памяти в умеренной степени с истощаемостью по гиперстеническому типу, ригидность мышления. Отсутствие формальных нарушений мышления не позволило установить бредовое (шизофреноподобное) расстройство. Злоупотребление алкоголем личностью, имеющей неблагоприятный органический фон, способствовало появлению в клинической картине психотических симптомов (галлюцинаторные включения, бред отношения). В то же время, галлюцинаторные и бредовые включения относительно быстро купировались на фоне антипсихотической терапии, что еще раз

свидетельствовало об их вторичности по отношению к аффективным (депрессивным) симптомам. Диагноз органического диссоциативного расстройства не мог рассматриваться как правомочный, в связи с отсутствием внезапности и

началом заболевания еще до психотравмирующей ситуации (смерть матери), а также отсутствием помрачения сознания, дезориентировки, амнезии и истерических черт характера в профиле преморбидной личности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Домулін І.В. Особливості депресії при неврологічних захворюваннях / І.В. Домулін // Журнал неврології і психіатрії. –2005. – №10. – С. 55-56.
2. Напрєєнко О.К. Нециркулярні депресії: монографія / О.К. Напрєєнко, К.М. Логановський, О.Г. Сиропятов; за ред. проф. О.К. Напрєєнка. – К.: Софія-А, 2013. – 624 с.
3. Beck A.T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates /

- A.T. Beck // Am. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 165. – P. 969-977.
4. Hegerl U. Early detection of depressive illness / U. Hegerl, T. Pfeiffer-Gerschel // MMW Fortschr. Med. – 2007. – Vol. 149. – P. 9-31.
5. Nortoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression / G. Nortoff // J. Affect Disord. – 2007. – Vol. 104. – P. 1-14.

REFERENCES

1. Domulin IV. [Features of depression in neurological diseases]. Zhurn. nevrologii i psyhiatrii. 2005;10:55-56. Ukrainian.
2. Naprjejenko OK, Loganovskij KM, Syropjatov OG. [Non-circular depressions]. Monografija. Za red. prof. Naprjejenka OK. – K.: Sofija-A. 2013;624. Ukrainian.

3. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. Am J Psychiatry. 2008;165:969-97.
4. Hegerl U, Pfeiffer-Gerschel T. Early detection of depressive illness. MMW Fortschr Med. 2007;149:9-31.
5. Nortoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression. J Affect Disord. 2007;104:1-14.

Стаття надійшла до редакції
13.01.2015



УДК 616.89-008-009:616.37-002-036.87-092.11

Ю.Н. Шевченко

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины»
кафедра психиатрии ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Н. Юрьева)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE "Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Psychiatry
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: kafpsydner@i.ua*

Ключевые слова: *непсихотические психические расстройства, тревога, депрессия, рецидивирующий панкреатит, острый и хронический панкреатит, качество жизни*
Key words: *non-psychotic mental disorders, anxiety, depression, recurrent pancreatitis, acute and chronic pancreatitis, quality of life*

Реферат. Якість життя у пацієнтів з непсихотичними психічними розладами, які хворіють на гострий та хронічний панкреатит. Шевченко Ю.М. Метою дослідження було вивчити якість життя та клінічні особливості непсихотичних психічних розладів у хворих на гострий та хронічний панкреатит. Поліморфні психічні порушення різного клінічного змісту і ступеня вираженості не тільки в більшості випадків коморбідні захворюванням підшлункової залози, але й часто є першими найбільш ранніми клінічними проявами захворювання. Наведено дані про клініко-психопатологічні особливості непсихотичних психічних розладів у хворих на гострий та хронічний панкреатит. Встановлено питому вагу й описані провідні синдроми: астено-невротичний та тривожно-депресивний. Дослідження проводилось за допомогою таких методів: клінічного психіатричного опитувальника загального типу MOS Short Form-36 Health Survey (SF-36) та методів математичної обробки. Вибірку склали 131 хворий на гострий та хронічний панкреатит. Розглянуто особливості психічних порушень і психопатологічна структура непсихотичних психічних розладів, що були клінічним варіантом дебюту гострого та хронічного панкреатиту. Виявлено різні показники якості життя при гострому та хронічному панкреатиті, а також при наявності психічних порушень.

Abstract. Quality of life in patients with non-psychotic mental disorders, suffering from acute and chronic pancreatitis. Shevchenko Y.M. The aim of the study was to examine the quality of life and clinical features of non-psychotic mental disorders in patients with acute and chronic pancreatitis. Polymorphic mental disorders of different clinical content and severity in most cases not only comorbid diseases of the pancreas, but often are the first earliest clinical manifestations of the disease. The data on clinical and psychopathological features of non-psychotic mental disorders in patients with acute and chronic pancreatitis are given. The share of cardinal syndromes such as asthenic-neurotic and anxious-depressive was established and described. The study was conducted using the following methods: clinical psychiatric questionnaire of common type MOS Short Form-36 Health Survey (SF-36) and methods of mathematical processing. The sample included 131 patients with acute and chronic pancreatitis. Clinical variant of acute and chronic pancreatitis debut were the features of mental disorders and psychotic-pathologic structure of non-psychotic mental disorders. Various indicators of quality of life in acute and chronic pancreatitis in presence of psychotic disorders were revealed.

В течение последних 30 лет отмечается двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом. Инвалидизация данных больных достигает 15% [3].

Отмеченная во многих исследованиях высокая частота тревожных и депрессивных расстройств при соматических заболеваниях определяет чрезвычайную актуальность коррекции данных симптомов у пациентов с панкреатитом. Среди психических нарушений ведущими являются пограничные психические расстройства, представленные тревожными, депрессивными, неврастеническими, ипохондрическими расстройствами. Тревожные и депрессивные расстройства часто сочетаются, и коморбидность этих состояний достигает 70%, с панкреатитом [4,5], что ведет к различным социально-психологическим дезадаптациям и снижению качества жизни этих пациентов.

В последние десятилетия оценка качества жизни становится важной составляющей клинических исследований в психиатрии (В. Spilker., 1996). Все более актуальной является проблема не просто «выживания» больного, но и качества его жизни как оценки успешности лечения и реабилитации (G. Donohoe et al. 2001; S. Mutsatsa et al., 2003; E. Phillips, 1988; Н.Г. Незнанов, В.Д. Вид, 2004), все большее внимание уделяется проблеме субъективной удовлетворенности больных жизнью в условиях болезни и лечения (А.С. Аведисова, В.И. Бородин, 2005; Ф.Р. Бан-

щиков, 2006; М. Rzewuska, 2002). В.Я. Семке (1999) рассматривает категорию качества жизни как интегративный показатель психического здоровья [7].

Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни как «восприятие индивидуумом своего положения в жизни в контексте культуральных и ценностных ориентаций и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума» [8].

Наиболее важна оценка медицинских аспектов качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями. Во-первых, само заболевание не может не отразиться на всех сторонах жизнедеятельности больного, во-вторых, длительное, порой постоянное, медикаментозное лечение так или иначе оказывает влияние на качество жизни пациента. Цель терапии для большинства пациентов с хроническими заболеваниями состоит не в лечении как таковом, а в улучшении их функционирования в результате уменьшения выраженности симптомов или ограничения прогрессирования болезни [5].

Концепция исследования качества жизни имеет широкие возможности для применения в здравоохранении и позволяет обеспечить полноценный индивидуальный мониторинг состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения (Новик А. А., 2007). Несмотря на наличие простых инструментов определения

качества жизни – общих и специальных опросников, исследованию качества жизни больных острым и хроническим панкреатитом уделяется недостаточно внимания.

Понятие «качество жизни» является многофакторным, принято выделять следующие его компоненты [10]:

– медицинские аспекты: влияние самого заболевания, его симптомов и признаков; ограничение способности к нормальному функционированию, наступающее вследствие заболевания; влияние лечения, в т.ч. его организационных аспектов, на повседневную жизнедеятельность пациента;

– психологические аспекты, под которыми, прежде всего, понимается субъективное отношение человека к своему здоровью и самочувствию/состоянию; степень адаптации пациента к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому и статусно-ролевому положению;

– социально-экономические аспекты (прямые и косвенные потери – затраты, связанные непосредственно с оплатой лечения, временная или постоянная нетрудоспособность, ограничение профессиональных возможностей).

Качество жизни, релевантное здоровью, – это субъективное восприятие человеком различных факторов, связанных с его здоровьем, т.е. физическим, психическим и социальным благополучием. Субъективные показатели качества жизни включают самоощущение пациентов, восприятия ими своего состояния и положения в жизни в зависимости от системы ценностей, целей и ожиданий [1].

Всемирная организация здравоохранения разработала основополагающие критерии оценки качества жизни, релевантного здоровью: физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых); психологические (положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания); уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения); общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность); окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология); духовность (религия, личные убеждения) [12].

Целью исследования было изучение качества жизни и клинических особенностей непсихических психических расстройств у больных рецидивирующим острым и хроническим панкреатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследовании принял участие 131 пациент с рецидивирующим панкреатитом, 60 из которых находились на стационарном лечении в ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепропетровск) с диагнозом «хронический панкреатит» (К 81.1 по МКБ-10) и 71 пациент находился на стационарном лечении в КУ «ДКОСМП» ДОР» г. Днепропетровск с диагнозом «острый панкреатит» (К 85.0 по МКБ-10).

Исследование проводилось с помощью клинического психиатрического (включающего клинико-анамнестический метод) обследования с использованием объективных данных из доступной медицинской документации, с добровольного согласия пациентов. При этом использовалось структурированное интервью. Клинико-психопатологическая часть интервью содержала стандартные международные критерии психических расстройств по МКБ-10 и оригинальные критерии оценки психических нарушений, разработанные собственноручно на этапе подготовки исследования и позволяющие уточнять биографические данные, уровень образования, культуральные особенности микросреды, социальный и семейный статус, наличие в течении жизни (после 18 лет) стрессовых ситуаций.

Использовался стандартизированный опросник «SF-36 Health Status Survey», который является наиболее распространенным общим опросником для изучения качества жизни в популяции и при различных соматических заболеваниях, позволяющим оценивать удовлетворенность больных уровнем своего функционирования в условиях болезни [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica v.6.1® [2]. Средние показатели представлены как средняя арифметическая и стандартная ошибка ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных было 50 (38,2%) мужчин и 81 (61,8%) женщина в возрасте от 21 до 65 лет, средний возраст – $40,9 \pm 1,1$ года. Большинство пациентов имели среднее техническое или неоконченное высшее образование (82,4%), работали (64,8%) преимущественно по рабочим специальностям (45,0%), состояли в браке (42,7%). Обращает внимание высокий процент

пациентов (50,4%), у которых уровень образования и профессиональной подготовки не соответствует социальному положению. По данным анамнеза, семейное отягощение заболеваниями поджелудочной железы отмечалось в 49 (37,4%) случаях. На табакокурение и бытовое употребление этанолсодержащих веществ указали 87 (66,4%) пациентов, преимущественно мужчины (92,0%).

Большинство пациентов (113 чел. – 86,3%) перенесли в течение жизни (после 18 лет) тяжелые психоэмоциональные стрессы, связанные с профессионально-экономическими факторами (42,0%), неблагополучием в семейной жизни (30,5%), со смертью близких людей (13,7%). На протяжении года, предшествующего исследованию, большинство пациентов (99 чел. – 75,6%) обращались за медицинской помощью по поводу обострения рецидивирующего панкреатита от 2 до 11 раз (в среднем $3,5 \pm 0,3$ раза).

По результатам клиничко-психопатологических и психологических исследований у 74 (56,5%) пациентов с рецидивирующим панкреа-

титом выявлены клинические признаки непсихотических психических расстройств, в том числе астено-невротических F 48.9 – в 18 (13,8%) случаях, тревожно-депрессивных F 41.2 – в 46 (35,1%), генерализованное тревожное расстройство F41.1 – в 10 (7,6%) случаях, а у 57 (43,5%) пациентов не отмечалось существенных отклонений в психической сфере. Нарушения в психическом здоровье выявлены у 35 (49,3%) больных ОП и у 39 (65,0%) больных ХП ($p=0,079$ по критерию Фишера).

Как видно из таблицы данных 1, среди пациентов с астено-невротическим синдромом преобладали мужчины (77,8%), а в группе с тревожно-депрессивным синдромом – женщины (93,5%). В возрастном аспекте отличалась группа пациентов с генерализованным тревожным расстройством, средний возраст которых составлял $52,7 \pm 2,0$ года. В этой же группе отмечалась высокая обращаемость за медицинской помощью по поводу основного заболевания в течение года ($6,3 \pm 0,63$).

Таблица 1

Отдельные демографические и клиничко-анамнестические характеристики пациентов с острым и хроническим панкреатитом и выявленными непсихотическими психическими расстройствами

Характеристика	Группы исследования				
	без психических расстройств (n=57)	астено-невротический синдром (n=18)	тревожно-депрессивный синдром (n=46)	генерализованное тревожное расстройство (n=10)	
Пол (абс., %)	мужской	28 (49,1%)	14 (77,8%)*	3 (6,5%)*	5 (50%)
	женский	29 (50,9%)	4 (22,2%)*	43 (93,5%)*	5 (50%)
Средний возраст (M±m)	38,9±1,7	37,4±2,2	42,1±1,9	52,7±2,0*	
Наличие психоэмоциональных стрессов в анамнезе (абс., %)	44 (77,2%)	15 (83,3%)	44 (95,7%)*	10 (100%)	
Наличие стрессов, связанных с неблагополучием в семейной жизни (абс., %)	13 (22,8%)	5 (27,8%)	22 (47,8%)*	1 (10%)	
Отягощенный семейный анамнез (абс., %)	18 (31,6%)	4 (22,2%)	20 (43,5%)	7 (70%)*	
Среднее количество обращений за медицинской помощью в течение года (M±m)	3,95±0,32	2,61±0,43*	3,70±0,40	6,30±0,63*	

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без психических расстройств.

Средние показатели качества жизни у больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом, оцененные с помощью опросника SF-36, представлены в таблице 2. При сравнении показателей было выявлено худшее качество жизни по всем шкалам опросника, кроме общего здоровья, у больных хроническим рецидивирую-

щим панкреатитом по сравнению с больными острым рецидивирующим панкреатитом ($p < 0,01$). Особенно низкие показатели при хроническом течении заболевания выявлены по шкалам ролевого физического функционирования (снижены в 2 раза), физическая боль (в 1,6 раза) и ролевого эмоционального функционирования (в 1,8 раза).

Средние показатели качества жизни ($M \pm m$) у больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом по опроснику SF-36, в баллах

Шкалы опросника SF-36	Больные ОП и ХП (n=131)	ОП (n=60)	ХП (n=71)
ФФ	86,6±1,5	93,3±0,9	78,7±2,7**
РФФ	63,0±3,5	81,3±3,5	41,3±5,2**
Б	58,2±2,0	70,7±1,6	43,4±2,8**
ОЗ	46,4±1,6	48,0±2,1	44,5±2,4
Ж	54,0±1,6	59,7±1,5	47,3±2,7**
СФ	62,6±1,9	67,1±2,1	57,3±3,2*
РЭФ	66,9±3,5	84,0±3,4	46,7±5,6**
ПЗ	56,2±1,5	61,6±1,4	49,9±2,5**

Примечания: 1. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с группой ОП; 2. шкалы опросника SF-36: ФФ - физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б - физическая боль; ОЗ - общее здоровье; Ж - жизненная сила; СФ - социальное функционирование; РЭФ - ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ - психическое здоровье.

Как видно из таблицы 3, у больных рецидивирующим панкреатитом с выявленными непсихотическими психическими расстройствами показатели КЖ по всем шкалам были сниженными, особенно по шкале РФФ ($p < 0,05$). При этом наибольшие различия отмечены в группе пациентов

с тревожно-депрессивным синдромом. Средний балл по шкале РФФ составлял $48,9 \pm 6,1$ ($p < 0,01$ по сравнению с группой без психических расстройств), по шкале Б – $52,3 \pm 3,7$ ($p < 0,05$), по шкале СФ $57,1 \pm 3,4$ ($p < 0,05$).

Средние показатели качества жизни ($M \pm m$) у больных рецидивирующим панкреатитом в зависимости от выявленных непсихотических психических расстройств, в баллах

Шкалы опросника SF-36	Без психических расстройств (n=57)	С психическими расстройствами (n=74)
ФФ	87,3±2,1	86,1±2,0
РФФ	71,9±5,2	56,1±4,7*
Б	61,7±2,8	55,6±2,7
ОЗ	47,6±2,2	44,7±2,3
Ж	55,7±2,3	52,7±2,1
СФ	65,8±2,9	60,1±2,5
РЭФ	72,5±5,2	62,6±4,8
ПЗ	57,3±2,1	55,4±2,0

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без психических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. По результатам клинко-психопатологических и психологических исследований, у 56,5% пациентов с рецидивирующим панкреатитом выявлены клинические признаки непсихотических психических расстройств с доминирующими тревожно-депрессивными (35,1%) и астено-невротическими (13,8%) расстройствами.

2. Нарушения в психическом здоровье выявлены у 49,3% больных острым рецидивирующим панкреатитом и у 65,0% больных хроническим рецидивирующим панкреатитом.

3. При сравнении показателей качества жизни у пациентов с рецидивирующим панкреатитом было выявлено снижение по всем шкалам

опросника, кроме общего здоровья. Достоверно низкие показатели были обнаружены при хроническом течении заболевания, по шкалам ролевого физического функционирования (снижены в 2 раза), физической боли (в 1,6 раза) и ролевого эмоционального функционирования (в 1,8 раза).

4. Наряду с клинико-психопатологическими признаками непсихотических психических расстройств, исследование качества жизни у данных пациентов может служить диагностическим маркером и быть использовано при психокоррекционных мероприятиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / Г.Н. Алеева, М. Э. Гурылева, М.В. Журавлева // Рос.мед. журнал. – 2006. – № 2. – С. 1-4.
2. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов.-К.: Фирма Малий Друк, 2006. – 391 с.
3. Асанова А.А. Качество жизни, связанное со здоровьем больных депрессивными расстройствами / А.А. Асанова // Вестник психиатрии и психофармакотерапии. – 2008. – № 2 (14). – С. 82-85.
4. 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.
5. Вейман П.А. Исследование качества жизни в гастроэнтерологии как интеллектуальный коммуникативный процесс / П.А. Вейман, А.И. Пальцев, М.В. Сипачева// Сб. материалов XIV науч.-практ. конф. врачей «Актуальные вопросы современной медицины». – Новосибирск, 2004. – С. 56-57.
6. 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.
7. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии / В.Н. Краснов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112, №11. – С. 3-10.
8. Международная классификация болезней (10-пересмотр): клиническое описание и указания по диагностике / ВОЗ; [пер. на рус. яз.] под ред.

- Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – 2-е изд. – К.: Сфера, 2005. – 308с.
9. Comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* / S. Coons, S. Rao, D. Keininger, R.A. Hays. – *Pharmacoeconomics*. – 2000. – Vol. 17, N 1. – P. 13–35.
10. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy / A.C. Westphal-Guitti, N.B. Alonso, R.C.Migliorini [et al.]. *Neurosci Nurs*. – 2007. – Vol. 39, N 6. – P. 354-360.
11. Relationship between optimism, disease variables, and health perception and quality of life in individuals with epilepsy / J. Pais-Ribeiro, A.M. da Silva, R.F. Menezes, C. Falco // *Epilepsy Behav*. – 2007. – Vol. 11, N 1. – P. 33-38.
12. Sullivan M.D. DSM-IV Pain Disorder: a case against the diagnosis/ M.D. Sullivan // *Inter. Rev. Psychiatry*. – 2000. – N 12. – P. 91-99.
13. 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.
14. Verma S. Evaluating and treating comorbid pain and depression / S. Verma // *Inter. Rev. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 12, Issue 2. – P. 103-105.
15. 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. - N35. - P.403-424.
16. Wittchen H.U. Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorder (MAD): clinical curiosity or pathophysiological need?/ h.u. WITTCHEM // *Hum Psychopharmacol: Clin. Exp*. – 2001. – Vol. 16. – P. S2I-S30.

REFERENCES

1. Aleeva GN, Gurileva ME, Zhuravleva MV. [Criteria for quality of life in medicine and cardiology]. *Russian Medical Zh*. 2006;(2):1-4. Russian.
2. Antomonov M. [Mathematical processing and analysis of biomedical data] K.: "Firma Malii Druk", 2006;381-91. Russian.
3. Asanova AA. [Quality of life, health-related patients with depressive disorders] *Vesnik psikiatrii i psikhofarmakoterapii*. 2008;2(14):82-85. Russian.
4. 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.

5. Veiman PA, Palcev MV, Sipacheva MV [Quality of life research in gastroenterology as an intelligent communication process]. *Aktualnii voprosi sovremenoj medicine*. 2004;14:56-57. Russian.
6. Vertogradova OP, Stepanov IL, Maksimova NM, Vaksman AV, Dikov SYu, Koshkin KA, Moiseycheva V, Tselishchev OV. [Clinical and pathogenetic aspects of the typology of depression]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(3):5-10. Russian.
7. Krasnov VN. [Problems of modern diagnosis of depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2012;112(11):3-10. Russian.

8. Nuller YuL, Tsirkin SYu. Editors. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney (10-peresmotr): klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike. 2nd ed. Kiev: Sfera; 2005. Ukraine.

9. Coons S, Rao S, Keininger D, Hays RA. Comparative review of generic quality-of-life instruments. Pharmacoeconomics. 2000;17:1:13-35.

10. Westphal-Guitti AC, Alonso NB, Migliorini RC, da Silva TI, Azevedo AM, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy. 2007;39(6):354-60.

11. Pais-Ribeiro J, da Silva AM, Meneses RF, Falco C. Relationship between optimism, disease variables, and health perception and quality of life in individuals with epilepsy. Epilepsy Behav. 2007;11 (1):33-38.

12. Sullivan MD. DSM-IV Pain Disorder: a case against the diagnosis. International Review of Psychiatry. 2000;12:91-99.

13. Thase ME. New directions in the treatment of atypical depression. J Clin Psychiatr 2006;67(12):1833-6.

14. Verma S. Evaluating and treating comorbid pain and depression. International Review of Psychiatry. 2000;12(2):103-5.

15. Weinstock LM, Munroe MK, Miller IW. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial. Behav Modif. 2011;35(4):403-24.

16. Wittchen HU. Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorder (MAD): clinical curiosity or pathophysiological need? 2011;16:21-30.

Стаття надійшла до редакції
13.11.2014



УДК 616.24-002.5+616.25-002.3-089.81

I.В. Корпусенко

МІНІ-ІНВАЗИВНА ЕТАПНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДВОБІЧНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, УСКЛАДНЕНИЙ ЕМПІЄМОЮ ПЛЕВРИ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра хірургії № 2*

(зав. - д. мед. н., проф. О.Б. Кутувий)

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Department of Surgery N 2

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: korpus_i@hotmail.com

Ключові слова: *двобічний туберкульоз легень, відеоасистована торакопластика, міні-доступ*

Key words: *bilateral pulmonary tuberculosis, pleural empyema, video-assisted thoracoscopy*

Реферат. *Мини-инвазивная этапная хирургическая тактика лечения больных с двусторонним туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры. Корпусенко И.В. Цель работы – повышение эффективности хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких, осложненного эмпиемой плевры, путем использования VTS – технологий. В торакальном отделении Днепропетровского областного коммунального клинического лечебно-профилактического объединения "Фтизиатрия" в период с 2008 по 2013 годы проведен ретроспективный анализ 43 историй болезни больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры с одной стороны и наличием в контрлатеральном легком очаговой диссеминации или ограниченного деструктивного процесса. Больные были разделены на 2 подгруппы: основную (18 больных, которым была выполнена трансстеральная окклюзия главного бронха, проводились видеоторакоскопические санации полости эмпиемы, через 30-45 дней выполнялась плеврор-пневмонэктомия с использованием мини-торакомии) и подгруппу сравнения (19 больных, которым было проведено дренирование полости эмпиемы, санация, в последующем через 45-60 дней выполнялась*

плевропневмонектомия из переднебокового доступа). Распределение контингента больных основной и группы сравнения по большинству показателей были репрезентативны. Видеоторакоскопическая санация плевральной полости в сравнении с дренированием по Бюлау позволяет достичь лучшего антибактериального эффекта, обеспечивает эффективную санацию плевральной полости, о чем свидетельствует значительное снижение количества микробных тел, нормализация на 10-е сутки с момента начала санации количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, лейкоцитарный индекс интоксикации. Использование мини-инвазивной этапной хирургической тактики лечения позволило сократить интраоперационные осложнения в 2 раза, снизить объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузий в 1,5 раза, послеоперационную летальность в 2,5 раза. Применение видеоторакоскопической санации плевральной полости и этапной пневмонектомии позволяет снизить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений за счет выполнения основного этапа оперативного лечения в условиях стабилизации легочного процесса и санированной эмпиемы. Наиболее перспективной является этапная хирургическая тактика с использованием предварительной трансстернальной окклюзии главного бронха и ветви легочной артерии с видеоторакоскопической санацией полости эмпиемы.

Abstract. Minimally invasive surgical treatment of patients with bilateral pulmonary tuberculosis complicated with pleural empyema. Korpuseiko I.V. Objective of our study was to increase the effectiveness of surgical treatment of bilateral destructive pulmonary tuberculosis complicated by pleural empyema by using VTS-technologies. The study was done in Dnepropetrovsk regional clinical therapeutic and prophylactic association "Phthisiology" in the period from 2008 to 2013. A retrospective analysis of 43 cases of bilateral destructive pulmonary tuberculosis complicated by pleural empyema on one side and dissemination focus or limited destructive process on contralateral side has been performed. Selected cases were divided into 2 groups: main (eighteen cases where the following procedures were done: performed transsternal occlusion of the main bronchus, sanation of empyema cavity using videothoracoscopy, in 30-45 days followed by pleuropneumectomy with usage of minithoracotomy) and control (nineteen cases who had undergone drainage of the empyema cavity, sanation, in 45-60 days followed by pleuropneumectomy with usage of anterolateral access). The distribution of main and control groups for analyzed parameters was representative. Sanation of pleural cavity with videothoracoscopy usage compared with Bulau's drainage provides better antibacterial effect, effective sanitation of the pleural cavity as evidenced by following changes: significant decrease in the number of microbial cells; normalization of total white blood cells count and rod-shaped granulocytes in the peripheral blood 10 days after treatment; normalization of leukocyte intoxication index. The use of minimally invasive surgical treatment allowed to reduce intraoperative complications by 2 times, amount of intraoperative blood loss and hemotransfusions by 1.5 times, postoperative mortality by 2.5 times. Pleural cavity sanation with videothoracoscopy usage with following pneumoectomy leads to reduce in the incidence and severity of postoperative complications. The most promising is stage-by-stage surgical approach with consecutive use of previous transsternal occlusion of the main bronchus and pulmonary artery branch with videothoracoscopy sanation of empyema cavity.

Епідеміологічна ситуація по туберкульозу в Україні залишається складною. У 2013 році захворюваність на всі форми активного туберкульозу становила 60,9 на 100 тис. населення, з деструктивними формами – 25,4 на 100 тис. населення, з бактеріовиділенням – 33,8 на 100 тис. населення, смертність від туберкульозу – 14,1 на 100 тис. населення [1, 10]. Серед нових випадків туберкульозу легень з позитивним мазком за 2012 рік ефективно лікування спостерігалось у 54,6% хворих, а серед хворих з рецидивами туберкульозу – лише у 37,7% випадків [8]. Серед хворих на мультирезистентний туберкульоз виліковування досягається лише у 26,7%-38,1% [4, 5]. Незважаючи на те, що хірургічний метод лікування у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз дозволяє досягати ефекту у 80-90% випадків [6, 11, 12, 13], частота його використання залишається вкрай низькою [7, 9]. Однією з причин відмови від оперативного лікування є розповсюджений двобічний характер ураження легень та функціональна непереносимість

оперативних втручань зі стандартних торако-томних доступів [9], що характеризуються високою травматичністю [2, 3].

Метою нашого дослідження є підвищення ефективності хірургічного лікування двобічного деструктивного туберкульозу легень, ускладненого емпіємою плеври, шляхом використанням VTS – технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконано в легенево-хірургічному відділенні Дніпропетровського обласного комунального клінічного лікувально-профілактичного об'єднання «Фтизіатрія» в період 2008-2013 роки. Проведений ретроспективний аналіз 43 історій хвороб хворих, у яких туберкульозний процес характеризувався повною руйнацією однієї з легень у поєднанні з емпіємою плеври за наявності у протилежній легені або вогнищевої дисемінації, або обмеженого деструктивного процесу.

Усі хворі були розподілені на 2 репрезентативні за більшістю показників клінічні підгрупи:

основна – 18 хворих, у яких застосовувалася тактика етапних міні-інвазивних операцій, та підгрупа порівняння – 19 хворих, у яких виконувалася одномоментна плевропневмонектомія. Серед хворих основної підгрупи було 16 (88,9%) чоловіків та 2 (11,1%) жінки. Вік хворих коливався у межах від 21 до 40 років. У всіх хворих на боці основного ураження мав місце прогресуючий фіброзно-кавернозний туберкульоз, який ускладнювався піопневмотораксом з трансформацією у хронічну емпієму плеври. У 100% хворих спостерігалась вогнищева дисемінація у легенях і на цьому тлі у 12 (66,7%) хворих мали місце деструктивні зміни у верхній частці, у 6 (33,3%) – у верхній частці та S₆. Більшість – 17 (94,6%) хворих – були масивними бактеріовиділювачами. У більшості хворих туберкульозна емпієма плеври ускладнилася приєднанням неспецифічної мікрофлори, при цьому переважали мікробні асоціації. У 3 (16,7%) хворих в контрлатеральній легені мав місце обмежений деструктивний процес у межах першого-другого сегментів у вигляді стабільної каверни до 2 см в діаметрі; у 13 (72,2%) хворих у верхній частці протилежної основному процесу легені було обмежене скупчення казеозно-некротичних вогнищ; у 2 (11,1%) пацієнтів був вогнищевий туберкульоз легені з ознаками перифокальної інфільтрації, наявність свіжих вогнищ з груповим розташуванням.

Основні напрямки комплексного лікування хворих обох підгруп з гострою перфоративною емпіємою плеври включали: санацію гнійного вогнища, ліквідацію запалення плевральної порожнини, парентеральну антибіотикотерапію з урахуванням чутливості мікрофлори з внутріш-

ньовенним введенням препаратів та адекватну місцеву антибактеріальну терапію.

Як антисептик застосовували 0,05% розчин хлоргексидину, 0,1% розчин калію перманганату та 5% розчин димексиду з введенням в плевральну порожнину стрептоміцину (1,0г), ізоніазиду (0,5г), рифампіцину (0,45г).

Міні-інвазивна етапна хірургічна тактика лікування хворих на двобічний деструктивний туберкульоз, ускладнений емпіємою плеври, складалася з двох етапів. На першому у хворих основної підгрупи виконувалася трансстернальна оклюзія головного бронху. У всіх оперованих хворих було виконано часткову повздовжньо-поперечну стернотомію з перетином хряща між рукояткою та тілом грудини. Після розведення фрагментів грудини розтинався передньо-верхній заворот перикарда у серединному аорто-кавальному проміжку (рис. 1) Для доступу до правого головного бронху у 13 (72,2%) хворих відокремлювалася, перев'язувалася та перетиналася права гілка легеневої артерії. При підході до лівого головного бронху у просторі Абруціні права гілка легеневої артерії мобілізувалася та зміщувалася донизу. За допомогою дисектора відокремлювався початковий відділ головного бронху, прошивався апаратом УБ – 25 або TLN – 30 та перетинався. Периферична частина кукси бронху після діатермічної обробки слизової оболонки вшивалася вручну. Лінія шва центральної кукси бронху вкривалася аорто-перикардіальною зв'язкою або пластинами тахокомбу. Переднє середостіння дренивалося та стернотомна рана пошарово вшивалася за Шу-махером-Зауерброухом.

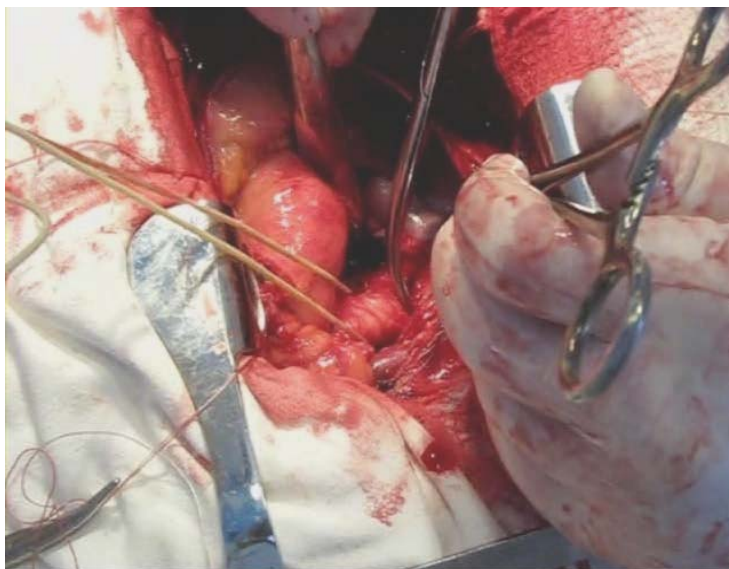


Рис. 1. Трансстернальне виділення правого головного бронху в аорто-кавальному проміжку

Після завершення трансстернальної реампу-тації головного бронху хворому виконували відеоторакоскопію. Точку для введення 10 мм торакопорту й відеосистеми вибирали з урахуванням даних рентгенографії. Два додаткових 5 мм торакопорти вводили під візуальним контролем. При наявності рідкого гною видаляли його за допомогою аспіраційної системи, санували плевральну порожнину, видаляли некротичні тканини та фібрин ендоскопічним затис-качем та ножицями, промивали її 10% розчином димексиду з гатифлоксацином та вводили 1,0 г стрептоміцину, 0,5 г ізоніазиду, 0,45 г рифампіцину.

Для виконання наступних санацій плевраль-ної порожнини застосовували гнучкі пластикові торакопорти Linder (рис. 2). Через торакопорти 5

мм проводили дренажні трубки, з'єднуючи їх з апаратом ОП -1. У післяопераційному періоді проводили торакокопічні санації порожнини емпієми через 20-48 годин. Через залишений у плевральній порожнині пластиковий 10 мм торакопорт вводили відеосистему, через 5 мм торакопорти – ендоскопічні інструменти для маніпуляцій. Оцінювали стан плевральної по-рожнини візуально, брали матеріал для посіву, видаляли рідкий вміст, некротичні тканини, фібрин, промивали розчинами антисептиків та антибіотиків. Через 24 години після торакоко-пічної санації виконували фракційний лаваж розчином первомуру (700-800 мл). Потім у плев-ральну порожнину вводили 1,0г стрептоміцину, 0,5 г ізоніазиду, 0,45 г рифампіцину.



Рис. 2. VTS-санація емпіємної порожнини

Наступні санаційні торакокопії здійснювали з інтервалом 48 годин за наведеною методикою. Порожнину емпієми вважали санованою за від-сутністю рідкого вмісту, фібрину, наявності грануляцій, відсутності позитивних посівів на мікрофлору. У середньому санація порожнини емпієми здійснювалася протягом 30-45 діб. Після цього виконувалася плевропневмонектомія з передньобічної міні-торакотомії. При цьому технічна обробка елементів кореня легені значно спрощувалася та полягала у перев'язці легеневи-х вен та перетині рубцьових тканин на рівні міжжуксового проміжку. Превентивна оклюзія гілки легеневої артерії зменшувала гнійно-резорбтивну лихоманку та ліквідувала артеріовенний шунт.

Хірургічна тактика лікування хворих під-групи порівняння полягала у дрениванні плев-ральної порожнини за Бюлау, її санації роз-чинами антисептиків та антибіотиків протягом 45-60 діб і після цього виконання плевро-пневмонектомії з передньобічної торакотомії.

Оцінку ефективності передопераційної санації порожнини емпієми за допомогою різних мето-дик проводили шляхом визначення кількості мікробних тіл у гнійному вмісті плевральної порожнини на 5 та 10-ту добу від початку ліку-вання. Проводився порівняльний аналіз показ-ників периферичної крові. Порівняльний аналіз ефективності оперативних втручань проводився за такими критеріями: інтраопераційна кро-воутрата, наявність інтра- та післяопераційних

ускладнень, післяопераційна летальність, наявність бронхоплевральної норичі, обсяг гемотрансфузій.

Результати піддані статистичному опрацюванню із застосуванням традиційних методів параметричної варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівняльному аналізі динаміки змін у периферійній крові (табл. 1) встановлено, що найбільш значне зниження кількості лейкоцитів спостерігали у хворих основної підгрупи.

Особливо показовою була регресія кількості лейкоцитів у периферійній крові на 10 добу від початку санації плевральної порожнини. У цій підгрупі кількість лейкоцитів на 10 добу зменшилася на 41,2% і становила в середньому $5,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$, тобто перебувала в межах норми ($p < 0,05$). У підгрупі порівняння, де використовували дренажування плевральної порожнини за Бюлау, кількість лейкоцитів у периферійній крові зменшилася лише на 8,4% і становила в середньому $9,8 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників передопераційної підготовки у хворих на двобічний туберкульоз легень, ускладнений емпіємою плеври (M±m)

Критерій порівняння	VTS – санація (n=18)	Дренаж по Бюлау (n=19)
Тривалість підготовки (діб)	27,6±3,4	76,8±14,2
Кількість лейкоцитів у периферичній крові ($10^9/\text{л}$) на 10 добу	5,9±1,2	9,8±1,4
Кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів (%)	4,3±0,8	6,2±1,1
Рівень ЛПІ на 10 добу (у.о.)	2,2±0,4	3,1±0,6
Кількість мікробних тіл у гнійному місці на 10 добу	$1,2 \times 10^2$	4×10^2

Зміна кількості паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів у периферійній крові відповідала динаміці кількості лейкоцитів. У перші 10 діб від початку санації у хворих основної підгрупи кількість паличкоядерних лейкоцитів зменшилася на 50,4%, а в підгрупі порівняння – на 31,6% ($p < 0,05$).

Аналіз змін кількості лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів у периферійній крові хворих, яким застосовували торакоскопічну санацію плевральної порожнини, показав, що вже на 10 добу від початку лікування кількість лейкоцитів та паличкоядерних гранулоцитів поверталася до норми, в той же час у підгрупі порівняння вона перевищувала норму на 62,1-70,3%.

При проведенні розрахунків лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛПІ) при застосуванні різних методик підготовки плевральної порожнини було встановлено, що у хворих основної підгрупи ЛПІ перевищував показники норми на 86,7% (норма – 0,3-1,5 у.о.). ЛПІ в основній підгрупі хворих коливався в межах від 2,2 до 9,54 у.о. і становив у середньому $4,23 \pm 0,8$ у.о. У підгрупі порівняння цей показник у 92,8% хворих перевищував верхню межу норми та становив у середньому $4,1 \pm 0,3$ у.о.

Найбільш вагоме зниження ЛПІ відзначено у хворих основної підгрупи на 10 добу від початку лікування. Рівень ЛПІ у цих хворих знизився на 47,4% і становив у середньому $2,2 \pm 0,4$ у.о. ($p < 0,05$). У хворих підгрупи порівняння на 10 добу ЛПІ зменшився на 28% і становив у середньому $3,1 \pm 0,6$ у.о. ($p < 0,05$).

При дослідженні кількості мікробних тіл у гнійному вмісті плевральної порожнини в процесі лікування встановлено, що при застосуванні торакоскопічної санації концентрація мікробних тіл на 5-ту добу значно зменшувалась. Спостерігалось зниження концентрації з 5×10^5 – 5×10^6 до 5×10^2 мікробних тіл в 1 см^3 . На 10 добу від початку лікування концентрація становила 1200 мікробних тіл в 1 см^3 . У підгрупі хворих, яким застосовували дренажування плевральної порожнини за Бюлау, зниження концентрації мікробних тіл на 5-ту добу від початку лікування було меншим. Відзначалось зниження концентрації з 5×10^5 – 5×10^6 до 5×10^3 мікробних тіл в 1 см^3 . На 10-ту добу від початку лікування концентрація мікробних тіл становила 4×10^2 в 1 см^3 . Застосування торакоскопічної санації порівняно з дренажуванням плевральної порожнини по Бюлау дозволяє досягнути найкращого антибактеріального ефекту, забезпечує ефективну санацію

плевральної порожнини, про що свідчить нормалізація кількості лейкоцитів та паличко-ядерних нейтрофільних гранулоцитів у периферійній крові вже на 10-ту добу від початку лікування. У цих хворих рівень ЛПІ повертався до норми вже на 10-12-ту добу, що вказує на ліквідацію запального процесу. У хворих підгрупи порівняння ЛПІ перевищував верхню межу норми і на 10-20-ту добу, що свідчить про недостатньо ефективну санацію гнійного вогнища.

Аналізуючи результати плевропневмонектомії у хворих після трансстернальної оклюзії головного бронху і торакоскопичної санації плевральної порожнини (основна група) та у хворих

після дренивання за Бюлау (група порівняння), було встановлено таке (табл. 2): інтраопераційні ускладнення в цілому в основній підгрупі зустрічалися у 2 рази рідше ($16,6 \pm 1,2\%$ та $36,6 \pm 1,6\%$ відповідно). Слід зазначити, що інтраопераційні надриви легені при плевропневмонектомії, що виконувалася з міжреберного доступу, зустрічалися в 10% і призводили до посилення крововтрати, яка в підгрупі порівняння становила $1785 \pm 127,9$ мл, а в основній підгрупі – $1112 \pm 61,7$ мл. Значна різниця в кількості крові, що втрачена під час операції, пояснюється різною кількістю крові, що поступала в плевральну порожнину з розривів легені під час її виділення.

Таблиця 2

Ефективність результатів плевропневмонектомії у хворих після трансстернальної оклюзії головного бронху і торакоскопичної санації плевральної порожнини та у хворих після тільки дренивання за Бюлау, (M±m)

Показники	VTS – санація (n=18)	Дренаж за Бюлау (n=19)
Інтраопераційна крововтрата (мл)	1112,8± 61,7	1785± 127,9
Інтраопераційні ускладнення (%)	16,6± 1,2	36,6± 1,2
Об'єм донорської гемотрансфузії (мл)	617± 45,3	1072± 83,1
Післяопераційні ускладнення (%)	33,0± 2,6	57,0± 3,4
Емпієма плеври з бронхіальною порицею (%)	5,6± 2,6	13,5± 1,4
Внутрішньоплевральна кровотеча (%)	1,1± 0,7	8,5± 1,2
Летальність	1,3± 1,8	12,9± 2,3

Привертає увагу статистично значуще зниження об'єму донорських гемотрансфузій у післяопераційному періоді при проведенні операцій у хворих основної підгрупи в 1,5 рази ($p < 0,05$). При вивченні в порівняльному аспекті частоти й характеру післяопераційних ускладнень привертає увагу статистично значуща різниця в кількості випадків внутрішньоплевральної кровотечі в підгрупі порівняння – $8,5 \pm 1,2\%$ та в основній підгрупі $1,1 \pm 0,7\%$, що зумовлено кровотечею не тільки із судин грудної стінки, але й з легеневої паренхіми.

Емпієма плеври з бронхіальною порицею вірогідно рідше (у 2,4 разу, ($p < 0,05$)) зустрічається у хворих, які перенесли плевропневмонектомію після трансстернальної оклюзії Дренаж за Бюлау (n=19) головного бронху та торакоскопичної санації плевральної порожнини, що пояснюється можливістю створення сприятливих умов для загоєння кукси бронху в умовах неінфікованої клітковини межистіння. Зниження показника післяопераційної летальності в 2,5

рази ($p < 0,05$) залежить, у першу чергу, від зменшення крововтрати під час операції.

ПІДСУМОК

Застосування відеоторакоскопичної санації плевральної порожнини та етапної пневмонектомії при поєднаному плевро-легеневому ураженні дозволяє зменшити частоту та тяжкість післяопераційних (у першу чергу інфекційних плевро-легеневих ускладнень), дає кращі можливості для корекції порушень, що виникають, завдяки виконанню основного етапу операції – пневмонектомії в більш сприятливих умовах, відносно стабілізації легеневого процесу та санованої порожнини емпієми. Гострота патологічного процесу та його розповсюдженість не дозволяє розраховувати на успіх лікування традиційними методами. Дренивання плевральної порожнини призводить до розвитку флегмони грудної стінки, не запобігає аспіраційному синдрому, а плевропневмонектомія, як правило, ускладнюється розвитком тяжких гнійно-

септичних ускладнень. Найбільш перспективною є етапна хірургічна тактика з використанням попередньої трансстернальної оклюзії головного бронху та відповідної гілки легеневої артерії з відеоторакоскопічною санацією порожнини емпієми. Дренування та постійна аспірація як самостійний метод лікування хворих на тяжкі форми деструктивного туберкульозу, усклад-

неного перфоративною емпіємою плеври, дозволяє досягнути лише відносного поліпшення, але не запобігає розвитку торакальних норниць, дефектів грудної стінки з остеомієлітом ребер, флегмони грудної стінки. Дренування або полідренування порожнини туберкульозної емпієми не забезпечує повної евакуації вмісту та її адекватної санації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабіч М.І. Роль відео торакоскопії в комплексному лікуванні хворих на туберкульозний плеврит / М.І. Бабіч, В.П. Тимошенко, М.В. Цапів // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 1. – С. 33.
2. Видеотехника в фтизиохірургії / О.Н. Отс, Г.І. Семенов, А.Н. Латышев, М.І. Перельман // Проблемы туберкулеза.- 2006. - № 5.- С. 9-13.
3. Гиллер Д.Б. Миниинвазивные доступы с использованием видеоскопической техники в торакальной хирургии / Д.Б. Гиллер // Хирургия. – 2009. – №8. – С. 21-28.
4. Кужко М.М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування / М.М. Кужко, Н.М. Гульчук, М.І. Линник // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 12-16.
5. Паліативна хірургія в лікуванні хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень / М.В. Секела, О.А. Невзгода, В.В. Томашевський, Ю.В. Мотрук // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 1. – С. 63.
6. Перельман М.І. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза / М.І. Перельман, Г.Б. Соколова, С.Е. Борисов // Антибиотики и химиотерапия.- 2003.- № 8.- С. 28-96.
7. Результати хірургічного лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / М.С. Опанасенко, М.Г. Палівода, О.В. Тереш-

- кович, М.І. Калениченко [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 3. – С. 59-63.
8. Сабиров Ш.Ю. Результаты хирургического лечения туберкулеза легких и плевры / Ш.Ю. Сабиров, Э.Д. Джураев, Ш.А. Рахманов // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 67.
9. Савенков Ю.Ф. Оптимизация хирургического лечения больных с лекарственноустойчивым туберкулезом легких / Ю.Ф. Савенков // Укр. пульмонол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 40-43.
10. Частота офлоксацин – та аміноглікозид – резистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько, А.І. Барбова, Н.А. Литвиненко // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 5-7.
11. Шилова М.В. Состояние хирургической помощи больным туберкулезом органов дыхания / М.В. Шилова, Т.С. Хрулева, Э.Б. Цыбикова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 5. – С 31-36.
12. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis / Y. Shiraiishi, N. Katsuragi, H. Kita [et al.] // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 1180-1184.
13. Current Surgical Intervention for Pulmonary Tuberculosis / S. Takeda, H. Maeda, M. Hayakawa [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79 – P. 959-963.

REFERENCES

1. Babich MI, Timoshenko VP, Tsapiv MV. [The role of video thoracoscopy in treatment of patients with tuberculous pleurisy]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2014;1:33. Ukrainian.
2. Ots ON, Semenov GI, Latyshev AN, Perel'man MI. [Video in phthiology surgery]. Problemy tuberkuleza. 2006;5: 9-13. Russian.
3. Giller DB. [Minimally invasive access using video endoscopic techniques in thoracic surgery]. Khirurgiya. 2009;8:21-28. Russian.
4. Kuzhko MM, Gul'chuk NM, Linnik MI. [Drug-resistant tuberculosis: Prospects for prevention and treatment.] Ukr. pul'monol. zhurnal. 2014;3:12-16. Ukrainian.
5. Sekela MV, Nevzгода OA, Tomashevskiy VV, Motruk YuV. [Palliative surgery for drug-resistant des-

- tructive pulmonary tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2014;1:63. Ukrainian.
6. Perel'man MI, Sokolova GB, Borisov SE. [Treatment of drug-resistant tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2003;8: 28-96. Russian.
7. Opanasenko MS, Palivoda MG, Tereshkovich OV, Kalenichenko MI. [Results of surgical treatment of patients with MDR destructive tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2007;3:59-63. Ukrainian.
8. Sabirov ShYu, Dzhuraev ED, Rakhmanov ShA. [Results of surgical treatment of pulmonary tuberculosis and pleura]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2013;3:67. Russian.
9. Savenkov YuF. [Optimization of the surgical treatment of patients with resistant drug pulmonary tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2005;3:40-43. Russian.

10. Feshchenko YuI, Cheren'ko SO, Barbova AI, Litvinenko NA. [The frequency of ofloxacin - and aminoglycoside - resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in patients with MDR tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2014;3:5-7. Ukrainian.

11. Shilova MV, Khruleva TS, Tsybikova EB. [State of surgical care to patients with pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza. 2005;5:31-36. Russian.

12. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009;138:1180-1184.

13. Takeda S, Maeda H, Hayakawa M. Current Surgical Intervention for Pulmonary Tuberculosis. Ann. Thorac. Surg. 2005;79:959-963.

Стаття надійшла до редакції
20.12.2014



УДК 616.5:616.89-008.44-055.1

*А.Д. Дюдюн*¹,
*Н.Ю. Резніченко*²

ВПЛИВ ЧАСТОГО ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ НА СТАН ШКІРИ ТА ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹

Обласний шкірно-венерологічний диспансер

кафедра шкірних та венеричних хвороб

вул. Байкальська, 9 а, Дніпропетровськ, 49074, Україна

КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»²

Запорізької обласної ради

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹

Regional Dermatovenereology Dispensary

Department of skin and venereal diseases

Vajkal's'ka st., 9 a, Dnipropetrovsk, 49074, Ukraine

e-mail: andd@ua.fm

CI «Zaporizhzhya Regional Dermatovenereology Clinical Hospital»²

of Zaporizhzhya Regional Council

e-mail: nreznichenko@mail.ru

Ключові слова: чоловіки, алкоголь, стан шкіри, гомеостаз

Key words: males, alcohol, state of skin, homeostasis

Реферат. Влияние частого употребления алкоголя на состояние кожи и общее состояние здоровья мужчин. Дюдюн А.Д., Резниченко Н.Ю. Целью исследования было определение влияния частого употребления алкоголя на состояние кожи и общее состояние здоровья мужчин. Обследовано 197 мужчин в возрасте 45-64 года, которые были распределены в подгруппы в зависимости от частоты употребления алкоголя. Проведена оценка состояния кожи, анкетирование мужчин, исследования микробиоценоза кожи, ротоглотки, кала, уровней половых и гонадотропных гормонов, состояния липидного обмена. Доказано негативное влияние злоупотребления алкоголем на состояние кожи и гомеостаз организма. У мужчин, которые часто употребляют алкоголь, установлено ухудшенное состояние кожных покровов по сравнению с лицами, которые не злоупотребляют алкоголем. У мужчин, которые часто употребляли алкоголь, определены тенденции к нарушениям микробиоценоза кожи, ротоглотки, кала, изменениям уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона, ускоренному формированию андрогенного дефицита, изменениям липидного обмена, повышению артериального давления. Злоупотребление алкоголем рассмотрено как один из факторов риска ускоренного старения организма в целом и кожи в частности.

Abstract. Effect of frequent consumption of alcohol on the state of skin and general health state of males.

Dyudyun A.D., Reznichenko N.Yu. *The objective of the study was to determine the effect of frequent consumption of alcohol on the state of skin and general health state of males. 197 males aged 45-64 years have been examined. They have been divided into subgroups depending on the frequency of alcohol consumption. Questioning of the males, assessment of skin state, investigation of skin microflora, oropharynx, feces, levels of sexual and gonadotropic hormones, state of lipid metabolism has been performed. The negative impact of alcohol abuse on the skin and homeostasis of the organism has been proved. Worsening of skin state has been revealed in males who frequently drink alcohol as compared to individuals who do not abuse alcohol. The trends towards violations of skin microflora, that of oropharynx, feces, changes of testosterone levels, luteinizing hormone, accelerated formation of androgenic deficiency, changes of lipid metabolism, blood pressure increase have been identified in males who often drank alcohol. Alcohol abuse is considered as one of the risk factors of accelerated aging of the whole body and skin in particular.*

Протягом життя на організм людини впливають численні несприятливі фактори, які призводять до змін гомеостазу, порушень стану шкірного покриву, пришвидшення старіння організму в цілому та шкіри зокрема, виникнення та прогресу хронічних дерматозів [4, 5]. У більшості випадків організм людини зазнає мультифакторного пошкоджуючого впливу, при якому жоден з комплексу несприятливих чинників не є вирішальним. Проте на перший план виступають найбільш поширені фактори, такі як: паління цигарок, часте вживання спиртних напоїв, нераціональне харчування, неналежне піклування про своє здоров'я, несприятливий психологічний стан.

Отже, метою нашого дослідження стало визначення впливу частого вживання алкоголю на стан шкіри та загальний стан здоров'я чоловіків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 197 чоловіків, які працюють, віком від 45 до 64 років. Залежно від віку чоловіки були розподілені у 2 дослідні групи: I – віком 55-64 роки – 85 осіб, II – віком 45-54 роки – 112 осіб. У кожній віковій групі було виділено 2 підгрупи: А – чоловіки, які взагалі не вживали алкоголь або вживали його рідше, ніж щотижня; Б – чоловіки, які щотижнево та частіше вживали алкоголь.

Було проведено клінічну оцінку стану шкіри. Сухість шкіри визначали за Глобальною системою градації за А. Kligman, згідно з якою вона оцінюється в балах [8]: 0 балів - гладенька поверхня шкіри, лущення відсутнє; 1 бал – незначна сухість, невеликі лусочки; 2 бали – помірна сухість, більші за розміром, більш чисельні лусочки; 3 бали – виражена сухість, великі за розміром лусочки, велика їх кількість.

Тургор шкіри визначали за допомогою ротаційно-компресійного тесту. Бальна оцінка порушень тургору проводилась за запропонованою нами шкалою з урахуванням наведених Т.В. Проценко, 2010 [2] описів можливих ступенів його змін: 0 балів – при проведенні тесту

відзначається наявність опору тиску й ротації; 1 бал – спостерігається віяло тонких зморшок, які після усунення тиску незабаром зникають; 2 бали – шкіра піддається слабкому тиску, відзначається вільна ротація й утворення дрібних зморшок при натисканні.

Еластичність шкіри визначали за допомогою тесту шкірної складки в бічній частині обличчя. Бальна оцінка порушень еластичності проводилась за запропонованою нами шкалою з урахуванням наведених Т. В. Проценко, 2010 [2] описів можливих ступенів її змін: 0 балів – шкірну складку утворювати важко, шкіра за своєю еластичністю нагадує гуму; 1 бал – складку утворити можна, але шкіра еластична й відразу ж вирівнюється; 2 бали – шкірні складки на обличчі формуються довільно.

Був проведений підрахунок кількості статичних зморшок на ділянках площею 4 см² у трьох зонах обличчя: лобній, периорбітальній, навколоушно-жувальній. Розроблений нами показник кількості зморшок являв собою суму зморшок у вказаних трьох зонах.

З метою оцінки вираженості зморшок і стану шкіри нами проводилась бальна оцінка статичних горизонтальних зморшок на лобі, позиції брів, статичних вертикальних зморшок на лобі, статичних периорбітальних зморшок, мішків під очима, повноти верхньої половини щік, повноти нижньої половини щік, носогубних складок, складок маріонетки, кісетних статичних зморшок, зморшок у кутах рота, птозу підборіддя, об'єму м'яких тканин шиї, об'єму підшкірно-жирової клітковини на кистях. Кожен з цих показників оцінювався від 0 до 4 балів, де 0 – відсутність ознаки, 1 бал – незначний ступінь прояву, 2 – середній ступінь, 3 – тяжкий; 4 – дуже тяжкий ступінь прояву. Інтегральний показник являв собою суму балів всіх показників старіння шкіри. Отже, чим більшими були значення інтегрального показника, тим більш значними були прояви старіння.

Була проведена оцінка стану фотозахищених ділянок шкіри – на внутрішній поверхні правого

плеча згідно з фотонумеричною шкалою старіння шкіри за Yolanda R. Helfrich et al., 2007 [9]. Стан шкіри оцінювався згідно зі стандартизованими фотографіями за бальною шкалою – від 0 до 8 балів, де 0 – відсутність будь-яких ознак старіння, а 8 – максимальне їх вираження.

Був проведений підрахунок елементів висипки на шкірі, які є маркерами її старіння – визначалась кількість сенільних ангіом, сенільних лентиго, кератом, краплеподібного гіпомеланозу, телеангіектазій, папілом. З метою уніфікації оцінки цих елементів висипки ми оцінювали їх інтегральний показник – суму всіх елементів.

Проводилось вимірювання зросту, маси тіла, систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), вираховувався індекс маси тіла (ІМТ).

Дослідження мікробіоценозу проводилось методом його прямої якісної й кількісної оцінки. Мікробне обсіменіння шкіри вивчалось на зразку коагулазопозитивних і коагулазонегативних стафілококів, з підрахунком загальної кількості бактерій, виражалось в Lg КУО/см². Мікробне обсіменіння ротоглотки виражали в Lg КУО/мл, а калу - в Lg КУО/г.

Для оцінки симптомів старіння чоловіків і андрогенного дефіциту проводилось анкетування за опитувальником Aging Males Symptoms Scale (AMS), розробленим Berlin Center for Epidemiology and Health Research [1, 10]. Концентрацію тестостерону, лютеїнізуючого гормону (ЛГ) визначали імуноферментним методом у сироватці крові з використанням стандартних наборів реактивів.

Визначення рівнів глюкози та β-ліпопротеїдів крові проводили згідно з Наказом МОЗ СРСР № 960 від 15.10.1974 р. "Методические указания по применению унифицированных клинических методов исследований"; визначення рівня холестерину та тригліцеридів проводили ферментативним методом згідно з інструкцією до наборів.

Проводили анкетування чоловіків за розробленим нами опитувальником з метою визначення освіти, сімейного стану, соціально-побутових умов, ментальних особливостей [3]. Рівень тривожності вивчали за шкалою самооцінки Спілбергера-Ханіна [6, 7].

Всі отримані в роботі цифрові дані обробляли статистично. Достовірність відмінностей визначали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Шляхом анкетування нами було встановлено, що 21,5% опитаних чоловіків у віці 45-54-х років щотижнево й частіше вживали алкогольні напої, а у віці 55-64-х років – 17,6% осіб.

Результати визначення маси тіла, індексу маси тіла, артеріального тиску в чоловіків залежно від частоти вживання ними алкоголю наведені в таблиці 1. Як видно з таблиці, у чоловіків, які порівняно часто вживали алкоголь, спостерігалась тенденція до зниження маси тіла та індексу маси тіла. Чоловіки, які зловживали алкогольними напоями, мали тенденцію до збільшення САТ і ДАТ, порівняно з особами, які рідко вживали алкоголь або взагалі його не вживали. У віці 45-54 роки встановлене достовірне збільшення САТ і ДАТ у чоловіків, які відносно часто вживали алкоголь.

Таблиця 1

Маса тіла, індекс маси тіла, артеріальний тиск у чоловіків залежно від частоти вживання алкоголю (M±m)

Показники	Група чоловіків			
	І А	І Б	ІІ А	ІІ Б
Маса тіла, кг	85,93±1,842	78±4,088	81,36±1,227	79,88±2,787
ІМТ, кг/м ²	27,97±0,643	25,44±1,126	26,39±0,338	25,19±0,65
САТ, мм рт.ст.	133,6±1,216	138±1,877	127,8±1,056	133,3±1,797●
ДАТ, мм рт.ст.	83,21±0,814	86,67±1,594	81,14±0,815	85,21±1,458●

П р и м і т к и : * - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІА і ІБ; ● - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІІА і ІІБ.

Результати клінічної оцінки стану шкіри наведені в таблиці 2. Як видно з таблиці, у чоловіків, які відносно часто вживали алкоголь, була виявлена тенденція до зростання рівня

сухості шкіри, зменшення тургору та еластичності шкіри, збільшення кількості елементів висипки, які є маркерами старіння, зростання бальної оцінки вираженості зморшок та стану

шкіри обличчя, шиї, кистей рук, а також бальною оцінкою стану шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et al., порівняно з групою чоловіків, які не вживали або рідко вживали алкоголь. У віковій групі чоловіків 45-54 років нами встановлена достовірна різниця за вираженістю сухості шкіри, бальною оцінкою порушень

тургору шкіри, кількістю зморшок, бальною оцінкою їх вираженості, оцінкою стану шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et al. і кількістю елементів висипки-маркерів старіння між особами, які відносно часто та нечасто вживали алкоголь.

Таблиця 2

Клінічні показники стану шкіри у чоловіків залежно від частоти вживання алкоголю (M±m)

Показники	Група чоловіків			
	І А	І Б	ІІ А	ІІ Б
Сухість шкіри, бали	0,5±0,08	1,47±0,17*	0,21±0,06	0,71±0,18●
Порушення тургору, бали	1,53±0,06	1,8±0,11*	1,11±0,03	1,33±0,1●
Порушення еластичності, бали	1,66±0,06	1,93±0,07*	1,21±0,04	1,33±0,1
Оцінка за шкалою Yolanda R.Helfrich	4,41±0,11	5,13±0,26*	2,96±0,11	3,54±0,23●
Кількість зморшок (4см ² х3)	12,4±0,25	13,87±0,35*	10,82±0,25	12,04±0,49●
Вираженість зморшок, бали	29,83±0,69	34,07±1,48*	22,22±0,7	25,46±1,16●
Кількість елементів старіння	60,29±4,41	80,53±10,13	40,94±2,85	65,17±5,63●

П р и м і т к и : * - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІА і ІБ; ● - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІІА і ІІБ.

Крім того, нами була доведена достовірно більша сухість шкіри, вищі бальні оцінки порушень тургору та еластичності у чоловіків віком 55-64 роки, які щотижнево або частіше вживали алкоголь, порівняно з чоловіками аналогічного віку, які рідко вживали або зовсім не вживали спиртні напої. В осіб, які зловживали алкоголем, віком 55-64 роки, відзначена достовірно більша кількість зморшок на обличчі, більша їх вираженість за бальною шкалою оцінки та гірший стан фотозахищених ділянок шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich et. al. Останній показник (оцінка за шкалою Yolanda R. Helfrich et. al.) говорить саме про шкідливий вплив частого вживання алкоголю на стан шкіри, оскільки виключає можливість впливу на оцінку ознак фотостаріння.

Визначивши клінічні особливості шкіри у чоловіків залежно від частоти вживання ними алкогольних напоїв, ми провели аналіз результатів мікробіологічного дослідження. У чоловіків 55-64 років, які вживали алкоголь щотижнево та частіше, відзначена тенденція до збільшення кількості патогенного стрептококу, гемофілів та інтегрального показника кількості умовно-патогенної флори в ротоглотці. Крім того, в осіб віком 55-64 роки, які відносно часто вживали алкоголь, спостерігалась достовірно

нижча кількість лактобактерій (5,85±0,09 Lg КУО/г) при дослідженні мікробіоценозу кишечника порівняно з особами, які не мали цієї шкідливої звички (6,56±0,19Lg КУО/г). Також у чоловіків, які відносно часто вживали алкоголь, була наявною тенденція до зменшення кількості біфідобактерій при бактеріологічному дослідженні калу.

Крім того, в результаті дослідження було встановлено тенденцію щодо збільшення концентрації холестерину, бета-ліпопротеїдів, тригліцеридів у осіб, які відносно часто вживали алкоголь. При цьому рівень холестерину був достовірно вищим у чоловіків, які зловживали спиртними напоями (табл. 3).

У чоловіків, які щотижнево або частіше вживали алкогольні напої, також відзначено достовірно нижчий рівень тестостерону: в осіб віком 45-54 роки – 13,72±0,56 нмоль/л, а віком 55-64 роки – 11,2±0,14 нмоль/л. Концентрація тестостерону у чоловіків, які не зловживали алкоголем, віком 45-54 роки становила 16,29±0,67 нмоль/л, а в осіб 55-64 років – 13,94±0,43 нмоль/л. Достовірна різниця нами отримана й за рівнем ЛГ у чоловіків віком 55-64 роки: його концентрація в осіб, які щотижнево або частіше вживали алкоголь, становила 4,06±0,08 ОД/л, а в осіб, які вживали алкоголь не так часто, – 3,86±0,03 ОД/л.

Біохімічні показники у чоловіків залежно від частоти вживання алкоголю (M±m)

Показники	Група чоловіків			
	ІА	ІБ	ІІА	ІІБ
Холестерин, ммоль/л	4,805±0,032	4,953±0,055*	4,334±0,021	4,42±0,035●
β-ліпопротеїди, %	50,05±0,682	53,0±0,913*	46,29±0,452	48,0±0,949
Тригліцериди, ммоль/л	2,021±0,037	2,25±0,126	1,513±0,041	1,78±0,058●
Глюкоза, ммоль/л	5,379±0,056	5,675±0,202	5,176±0,096	5,04±0,163

Примітки: * - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІА і ІБ; ● - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами ІІА і ІІБ.

Крім того, у чоловіків віком 55-64 роки, які щотижнево або частіше вживали алкоголь, відзначається достовірно вища бальна оцінка за шкалою AMS (32,87±0,83 бала) порівняно з особами, які рідше вживали спиртні напої (30,53±0,43 бала). У чоловіків віком 45-54 роки, які порівняно часто вживали алкоголь, також відзначена тенденція до збільшення бальної оцінки за шкалою AMS. Отримані дані є свідченням більш вираженого андрогенного дефіциту та старіння у чоловіків, які зловживають алкогольними напоями.

Виявлені зміни у чоловіків, які щотижнево або частіше вживали алкогольні напої, з одного боку, пов'язані з наявністю у них цієї шкідливої звички, а з іншого боку – з нашаруванням інших супутніх несприятливих для здоров'я факторів. Серед них найбільш важливими є ментальні та психологічні особливості, наявність інших шкідливих звичок. Так, шляхом опитування нами було встановлено, що серед чоловіків, які часто вживали алкоголь, був більшим відсоток курців. Серед чоловіків віком 45-54 роки, які відносно часто вживали алкоголь, відсоток курців становив 83,3%, а серед осіб, які рідко вживали спиртні напої, – 33,3%. Серед чоловіків віком 55-64 роки, які щотижнево або частіше вживали алкоголь, відсоток курців становив 86,7%, а серед осіб, які майже не вживали або зовсім не вживали спиртні напої, – 34,3%.

Чоловіки, які зловживали алкоголем, мали менш збалансоване харчування: вони менше вживали кисломолочних продуктів, овочів і фруктів, м'яса та м'ясних продуктів порівняно з особами, які рідко вживали спиртні напої.

Серед чоловіків, які часто вживали алкоголь, більший відсоток осіб, які вважають свої стосунки у родині незадовільними та відзначають несприятливий психологічний клімат у сім'ї. Якщо у чоловіків віком 45-54 роки, які рідко або зовсім не вживають алкогольні напої, пси-

хологічний клімат у родині вважають несприятливим лише 2,3% опитаних, то у чоловіків, які часто вживають алкоголь – вже 66,7%. Аналогічна тенденція відзначається і за наявністю частих стресів на роботі.

Чоловіки, які часто вживали алкоголь, значно менше турбувались про стан свого здоров'я, ніж особи, які його майже не вживали. У результаті опитування було встановлено, що чоловіки, які часто вживали спиртні напої, віком 45-54 роки у 58,3% випадків зовсім не піклувались про своє здоров'я. Цей відсоток збільшувався до 60,0% у чоловіків віком 55-64 роки. По-різному чоловіки, які часто та нечасто вживали алкоголь, реагували й на нездужання. 60,0% чоловіків віком 55-64 роки та 62,5% чоловіків віком 45-54 роки, які часто вживали алкоголь, у випадку нездужання не вживали ніяких заходів і намагались не звертати уваги на своє здоров'я. Серед чоловіків, які відносно рідко вживали спиртні напої, не звертали увагу на наявність захворювання та не лікувались лише 20,3% осіб віком 55-64 роки та 19,3% осіб віком 55-64 роки.

Крім того, в результаті проведеного дослідження було виявлено тенденцію щодо зростання рівня ситуативної тривожності у чоловіків, які відносно часто вживали спиртні напої. Підвищена реактивна тривожність відображає ситуативну напругу, стурбованість, тривогу та являє собою один з важливих тригерних факторів виникнення патологічних станів шкіри та дерматологічних захворювань.

ВИСНОВКИ

1. У чоловіків, які порівняно часто вживають алкоголь, відзначається погіршений стан шкірних покривів порівняно з особами аналогічного віку, які не вживають алкоголь або вживають його рідко.

2. У чоловіків, які зловживають алкоголем, відзначаються тенденції до порушення мікробіоценозу шкіри, ротоглотки, калу, змін рівнів

тестостерону та лютеїнізуючого гормонів, пришвидшеного формування андрогенного дефіциту, змін з боку ліпідного обміну, підвищення артеріального тиску.

3. Зловживання алкоголем можна розглядати як один з факторів ризику пришвидшеного ста-

ріння організму чоловіка в цілому та шкіри зокрема. Патологічні зміни шкіри та гомеостазу організму в чоловіків пов'язані не лише з частим вживанням алкоголю, але і з нашаровуванням інших тригерних факторів у цієї когорти населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коган М.И. Распространенность андрогенодефицита в мужской популяции Дагестана / М.И. Коган, Р.Т. Савзиханов // Урология. – 2009. – № 2. – С. 56-59.

2. Медична косметологія: Навчальний посібник / За ред. Т.В. Проценко. – Донецьк: Норд-Пресс, 2010. – 49 с.

3. Резніченко Н.Ю. Вугрова хвороба: пошук нових шляхів патогенетичного лікування / Н.Ю. Резніченко. — Запоріжжя: Просвіта, 2007. — 108 с.

4. Резніченко Ю.Г. Корекція дисбіотичних станів у мешканців індустриальних центрів / Ю.Г. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко, М.О. Ярцева — Запоріжжя: Просвіта, 2013. — 148 с.

5. Степаненко В.І. Новий погляд на проблему старіння шкіри / В.І. Степаненко, Б.Г. Коган // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 3. – С. 64-65.

6. Терлецкий О.В. Психологическая характеристика и терапия больных псориазом / О.В. Терлецкий // Вестник психотерапии. – 2011. – № 39 (44). – С. 28-38.

7. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин — НИИ ФК, 1976. — 18 с.

8. Biophysical characterization of dry facial skin / J.L. Leveque, G. Grove, J. de Rigal, P. Corcuff et al. // J. Society Cosmetic Chemists.– 1987.– N 82.– P. 171-177.

9. Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale / Yolanda R. Helfrich, Le Yu, Abena Ofori, Ted A. Hamilton [et al.] // Arch. Dermatology. — 2007. — N 143, N 3. — P. 397–402.

10. Heinemann L.A.J. Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice / L.A.J. Heinemann // J. Endocrinol. Investigation. — 2005. — N 28. — P. 34-38.

REFERENCES

1. Kogan MI, Savzikhanov RT. [The prevalence of androgendeficiency in male population of Dagestan]. Urologiya. 2009;2:56-59. Russian.

2. Protchenko TV. [Medical cosmetology: scientific manual]. Donetsk: Nord-Press; 2010. Ukrainian.

3. Reznichenko NY [Acne vulgaris: the search of new ways of pathogenetic treatment]. Zaporizhzhya: Prosvita; 2007. Ukrainian.

4. Reznichenko YG, Reznichenko NY, Reznichenko GI, Yartseva MO [Correction of disbiotic states in citizens of industrial centers]. Zaporizhzhya: Prosvita; 2013. Ukrainian.

5. Stepanenko VI, Kogan BG. [New viewpoint on problem of skin aging]. Ukrainskiy journal dermatologii, venerologii, cosmetologii. 2006;3:64-65. Ukrainian.

6. Terletskiy OV. [Psychiatric characteristics and therapy of patients with psoriasis]. Vestnik psikhoterapii. 2011;39(44):28-38. Russian.

7. Khanin YL. [A brief guide to the use of Ch.D. Spielberger reactive anxiety scale]. Moskau: NII FK; 1976. Russian.

8. Leveque JL, Grove G, de Rigal J, Corcuff P et al. Biophysical characterization of dry facial skin. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1987;82:171-7.

9. Yolanda R. Helfrich, Le Yu, Abena Ofori, Ted A. Hamilton et al. Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. Archives of Dermatology. 2007;143(3):397–402.

10. Heinemann LAJ. Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice. Journal of Endocrinological Investigation. 2005;28:34-38.

Стаття надійшла до редакції
23.10.2014



УДК 613.22 – 053.32:616.2

**К.Д. Дука,
Н.В. Мишина,
В.І. Чергінець**

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИГОДОВУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
вул. Дзержинського 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of propeaedeutics of children diseases
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: pdb05@mail.ru

Ключові слова: діти, грудне вигодовування, захворювання органів дихання
Key words: children, breast feeding, diseases of the respiratory system

Реферат. *Современные особенности вскармливания детей раннего возраста и его влияние на заболевание органов дыхания. Дука Е.Д., Мишина Н.В., Чергинец В.И. В статье рассматривается проблема вскармливания детей раннего возраста в связи с заболеваемостью органов дыхания. Рациональность и длительность грудного вскармливания не вызывает сомнения. Однако, к сожалению, на сегодня только 60-80% детей до 6-месячного возраста находится на исключительно грудном вскармливании. Естественно, это не может не сказываться на заболеваемости таких детей. Особый интерес приобретает раннее формирование бронхолегочной патологии. В основе современных исследований важна концепция программного влияния особенностей питания в раннем детском возрасте на здоровье в последующие годы. Нами определена зависимость заболеваемости органов дыхания у детей раннего возраста от длительности исключительно грудного вскармливания. Важным моментом является не только частые респираторные заболевания, но и формирование бронхитов, пневмоний или других осложнений их течения. В исследование включали анкетирование матерей и детей до 7-летнего возраста, клинко-рентгенологические и лабораторные исследования в стационаре при заболеваниях органов дыхания. Все исследования проводились в соответствии с характеристикой качества питания ребенка на первом году жизни с последующей статистической обработкой. Всего обследован 601 ребенок в возрасте от 3 мес. до 7 лет. Оказалось, что продолжительность грудного вскармливания в регионе составляет 89% только к 6-месячному возрасту, а до 1 года процент детей на грудном вскармливании снижается до 38%. Это сказалось на резистентности детей к респираторным заболеваниям, особенно на первом году жизни. Дети на исключительно грудном вскармливании до 1 года болели респираторными заболеваниями 1-2 раза в год. У детей старше года грудное вскармливание не влияет на частоту респираторной патологии. А увеличение частоты респираторных заболеваний у детей в возрасте от 3 до 5 лет обусловлено началом посещения детских дошкольных учреждений и увеличением контактов между детьми, что значительно снижает их резистентность.*

Abstract. *Modern features of infants' feeding and its impact on respiratory diseases. Duka K.D., Mishina N.V., Cherginets V.I. The article discusses the problem of infants' feeding connected with the incidence of respiratory diseases. Rationality and duration of breast feeding does not cause doubts. But unfortunately today, only 60-80% of children under the age of 6 months are exclusively breastfed. Naturally, this causes impact on disease incidence of such children. Formation of bronchopulmonary pathology is of particular interest. The basis of modern research is the concept of programmed impact of nutrition in early childhood on health in later years. We have determined the dependence of respiratory diseases incidence in children of early age on duration of exclusively breast feeding. Not only frequent respiratory diseases, but formation of bronchitis, pneumonia or other complications of their course is of importance. The study included questioning of mothers and children under 7 years of age, clinical, radiological and laboratory investigations in the hospital in case of respiratory disease. All studies were conducted in accordance with the characteristics of diet quality of the child in the first year of life with the following biostatistical processing. 601 children aged from 3 months to 7 years were examined. It was found that the duration of breast feeding in the region is 89% only to the age of 6-months, and up to 1 year the percentage of breastfed children reduces to 38%. This affected the resistance of children to respiratory infections, especially in the first year of life. Children exclusively breastfed up to 1 year suffer from respiratory diseases 1-2 times per year. In children over one year of age breast feeding does not affect the frequency of respiratory pathology. Increase of respiratory diseases frequency in children aged 3-5 years is due to attending preschool institutions and increasing contacts between children, which significantly reduces their resistance.*

У дитячому віці значення харчування набуває особливої значущості, оскільки його раціональ-

ність забезпечує не тільки життєдіяльність і стан здоров'я дитини, але й гармонію росту та розвитку.

Крім того, харчування дитини раннього віку впливає на формування фізичного і психічного здоров'я як на ранніх етапах розвитку, так і в подальші роки життя. Це значить, що раціональне харчування дітей з перших днів життя забезпечує гармонійні й оптимальні темпи росту і розвитку дитини, знижує захворюваність і є одним з найважливіших напрямків профілактичної медицини, спрямованих на збереження здоров'я і зниження ризику захворюваності [8].

Відповідно до концепції, вперше сформованої в роботах Е. Widdowson (1963), J. Dorner (1974), D. Barker (1992-2000), А. Lucas (1991-2005), різноманітний вплив, у тому числі аліментарний, у критичні (або чутливі) періоди раннього онтогенезу може значно впливати на здоров'я людини у віддаленому періоді [11, 12, 15].

Основним принципом раціонального харчування дитини на першому році життя є його фізіологічна адекватність, збалансованість і безпека. Тому забезпечення дитини тривалим і повноцінним грудним вигодовуванням на ранніх етапах розвитку (до 1-1,5 років) є запорукою подальшого правильного розвитку дітей. Природним унікальним біологічним продуктом, що містить всі необхідні харчові речовини в оптимальних співвідношеннях, в легкозасвоюваній формі і забезпечує фізіологічне адекватне харчування, є тільки материнське молоко [5].

Переваги грудного вигодовування зумовлені не тільки збалансованим складом основних нутрієнтів, але й великою кількістю біологічно активних сполук та захисних факторів, у тому числі гормонів, гормоноподібних речовин, простагландинів, інтерлейкінів, факторів росту та диференціювання тканин, імуноглобулінів та факторів неспецифічного імунітету (лізоцим, компоненти комплементу). Завдяки впливу цих речовин відбувається захист дитини від інфекцій, регуляція процесів росту та диференціювання тканин, формування ендокринно - метаболічних стереотипів [2].

Інфекційні та алергічні захворювання займають значне місце в структурі дитячої захворюваності, особливо їх тяжкого перебігу у дітей раннього віку. Незрілість імунної системи новонародженого робить його відкритим до багатьох інфекційних та алергічних агентів. Неправильне харчування в ранньому віці в сукупності з неспроможністю захисної системи організму може призвести до тяжких наслідків [10].

Найбільш частою причиною звернення батьків до педіатра є гострі респіраторні інфекції (ГРІ), які можуть бути викликані вірусною, бактеріальною або змішаною флорою. Однак в

етіологічній структурі ГРІ все-таки переважають респіраторні віруси. Велика увага на цей час приділяється й іншим вірусам (бокавірус, метапневмовірус та ін.) [7, 9]. Багаторазові атаки вірусів і бактерій при респіраторних інфекціях призводять до напруги та виснаження імунної системи, а згодом – до порушень компенсаторно-адаптаційних механізмів та зниження імунорезистентності, що сприяє хронізації процесу [4].

Безумовно, пріоритетом у вигодовуванні грудних дітей має бути грудне вигодовування. Текст спільно розробленої ВООЗ і ЮНІСЕФ Глобальної стратегії з годування дітей грудного та раннього віку свідчить: «Грудне вигодовування є найкращим засобом надання ідеального харчування для здорового росту і розвитку дітей грудного віку» [3]. Добре відомо, що діти, які отримують грудне молоко, мають більш низьку інфекційну захворюваність, порівняно з немовлятами, які знаходяться на штучному вигодовуванні [1].

Зниження частоти грудного вигодовування, пологи за допомогою кесаревого розтину, вживання рафінованої, стерильної, консервованої їжі, зниження споживання кисломолочних продуктів, часта антибіотикотерапія призводять до зниження кількості біфідобактерій у кишечнику вже в період новонародженості, що спричиняє формування неадекватної імунної відповіді [12]. Таким чином, численні роботи вітчизняних та іноземних авторів вказують на існування зв'язку між подовженістю грудного вигодовування, станом імунітету в дітей, що в подальшому впливає на захворюваність у цілому, а саме на захворюваність органів дихання.

Метою нашого дослідження було визначено необхідність аналізу захворюваності органів дихання у дітей раннього віку залежно від виду вигодовування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було досліджено 601 дитину віком від 3 місяців до 7 років. Серед них було 278 дівчат та 323 хлопчики. Дослідження включали: анкетування батьків хворих дітей, детальне вивчення медичних карток стаціонарного хворого (форма 003/о) з оцінкою особливостей перебігу респіраторних захворювань у зіставленні з характеристикою якості харчування на першому році життя та історій розвитку дітей (форма 112/о) віком від 1 до 7 років. Анкета була розроблена авторами в ході роботи (табл.).

Статистично обробка отриманих даних здійснювалась на персональному комп'ютері в ліцензійній програмі Exel (021-04691) в операційній системі Windows XP professional з

використанням параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу χ^2 та критерію знаків (КЗ). Результати статистичної обробки даних приводились до показника «р». Його

значення менші ніж 0,05 ($p < 0,05$) вважались статистичним підтвердженням вірогідної розбіжності [6].

Діти з 4 до 6 міс

Анкета «Вплив виду вигодовування на захворювання органів дихання»

Дитина _____ Вік _____ Дата народження _____ Стать _____

Характер вигодовування	Грудне вигодовування						Штучне вигодовування	Часткове грудне вигодовування			
	до 3 міс.	до 6 міс.	до 9 міс.	до 1 року	1 рік – 1,5 роки	до 2-х років			Інше		
Захворювання органів дихання	ГРВІ						Гострий ларингіт	Гострий бронхіт	Гострий обструктивний бронхіт	Пневмонії	Інше
	Одичичне	До 4-6 раз/рік	Більше 4-6 раз/рік	ГРВІ з ацетономічним синдромом							
Примітки											
Наявність іншої патології											

Діти з 6 міс до 3 років

Анкета «Вплив виду вигодовування на захворювання органів дихання»

Дитина _____ Вік _____ Дата народження _____ Стать _____

Характер вигодовування	Грудне вигодовування						Штучне вигодовування	Часткове грудне вигодовування			
	до 3 міс.	до 6 міс.	до 9 міс.	до 1 року	1 рік – 1,5 роки	до 2-х років			Інше		
Захворювання органів дихання	ГРВІ						Гострий ларингіт	Гострий бронхіт	Гострий обструктивний бронхіт	Пневмонії	Інше
	Одичичне	До 4-6 раз/рік	Більше 4-6 раз/рік	ГРВІ з ацетономічним синдромом							
Примітки											
Наявність іншої патології											

Першу групу склали 268 дітей першого року життя. Їх госпіталізація в стаціонар була зумовлена наявністю гострих захворювань дихальної системи. Повторні захворювання (2-5 разів на рік) у вигляді уражень верхніх дихальних шляхів спостерігались у 69 дітей, у 47 діагностувались бронхіти (12 – з обструкцією), у 10 – вогнищева пневмонія. У 22 дітей супутнім захворюванням була анемія, ще в 6 – алергічний діатез. На момент обстеження на грудному вигодовуванні перебувало 169 малюків, на частковому грудному – 79, на штучному – 20.

Друга група складалась з 146 дітей віком від 1 до 3 років. Контингент, що часто хворіє, склали 92 дитини, які мали по 4 та більше респіраторних епізодів на рік. Серед них бронхіти та пневмонії спостерігались у 57 пацієнтів. Контингент, що рідко хворіє (хворіли вперше або не більше 3 епізодів на рік), складався з 54 дітей. Бронхіти та пневмонії спостерігались у 20 з них. Було встановлено, що у віці до 1 року на грудному вигодовуванні перебувало 55 дітей, на частковому грудному – 42 і на штучному – 49 дітей цієї вікової групи.

Третя вікова група (від 3 до 5 років) складалась з 144 дітей. Контингент з частими хворобами пацієнтів цієї групи склали 96 дітей, у яких реєструвалось 4 та більше епізодів захворювань респіраторної системи на рік. Серед них бронхіти, пневмонії та бронхіти з проявами обструкції виникали протягом року в 68 пацієнтів. Контингент, що рідко хворіє (1-3 епізоди на рік), складався з 48 дітей. Бронхіти, бронхіти з обструктивним синдромом та пневмонії спостерігались у 16 з них. Було встановлено, що серед пацієнтів третьої вікової групи на першому році життя 94 дитини знаходились на грудному вигодовуванні, 18 - на частковому грудному, 22 – на штучному.

До четвертої вікової групи (від 5 до 7 років) увійшло 43 дитини. Контингент, що часто хворіє, у цій групі склали 23 дитини, до пацієнтів, що не мають схильності до частих респіраторних захворювань, було віднесено 20 дітей. Серед дітей з частими бронхітами та пневмоніями реєструвались у 13 з 23, а серед тих, хто рідко хворіє, – у 12 з 20 пацієнтів. На першому році життя на грудному вигодовуванні перебувало 17, на частковому грудному – 9, на штучному – 17 дітей цієї вікової групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення рівня залежності між схильністю дітей різних вікових груп до частих респіраторних захворювань та якістю вигодовування на першому році життя, нами проводились порівняння схильності до ураження дихальної системи залежно від того, на якому вигодовуванні перебували діти.

Вивчення анамнезів у пацієнтів першої вікової групи показало (рис. 1), що з 20 дітей, які перебували на повному грудному вигодовуванні, 9 хворіли рідко. У більшості з них мав місце лише 1 епізод гострої респіраторної вірусної інфекції. Разом з тим, діти з повним грудним вигодовуванням мали в своєму анамнезі 4 та більше респіраторних захворювань, серед них діагностувались: ларингіт (5 дітей), бронхіт (8 дітей), пневмонія (2 дітей), гіпохромна анемія (4 дітей), алергічний діатез (1 дитина). З 79 дітей, які знаходились на частковому грудному вигодовуванні, 60 хворіли рідко, у 39 виникнення симптомів ГРВІ реєструвалось більше 4 разів і ці діти переносили в основному бронхіт. Зі 169 дітей, які перебували на штучному вигодовуванні, 70 дітей захворіли на гостру респіраторну вірусну інфекцію вперше, ще 99 дітей хворіли часто.

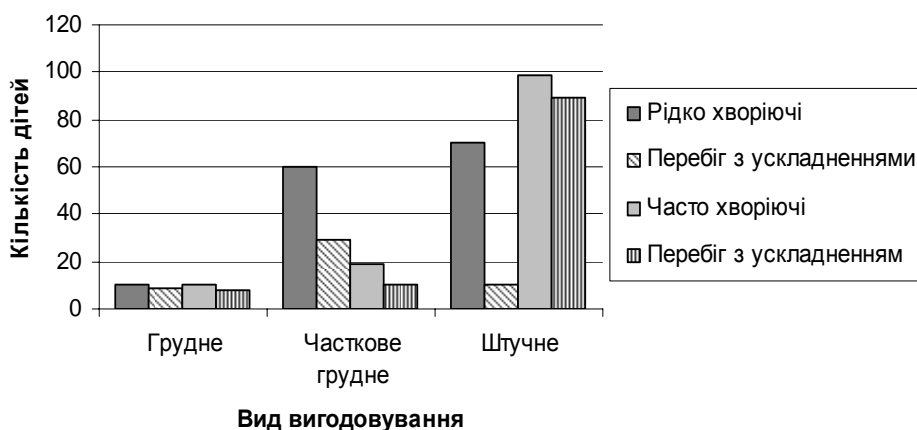


Рис. 1. Розподіл дітей першого року життя за частотою респіраторних епізодів залежно від виду вигодовування

Статистичний аналіз результатів показав, що схильність дітей першої вікової групи до респіраторних захворювань прямо залежить від особливостей виду вигодовування. Так, серед дітей, які перебували на грудному вигодовуванні, випадки схильності до частих респіраторних захворювань реєструвались приблизно з тією ж частотою, що випадки її відсутності ($P_{K3} < 0,1$). Разом з тим, виявлялась певна схильність дітей цієї вікової групи до розвитку більш тяжких форм патології дихальної системи (бронхіти, бронхіти з обструкцією, пневмонії) при частих епізодах респіраторних захворювань. Причому ця схильність більше спостерігалась при штучному вигодовуванні. Так, у дітей, які часто хворіли, ускладнений перебіг респіратор-

них захворювань реєструвався у 89 випадках з 99, а у тих, хто хворів рідко – лише в 10 з 70 ($P_{K3} < 0,05$).

Зіставлення частоти захворювань дихальної системи з особливостями вигодовування до року в дітей другої вікової групи показало, що характер вигодовування в грудному віці теж мав вплив на частоту розвитку респіраторних епізодів у дітей віком від 1 до 3 років. Так, серед пацієнтів з повним грудним вигодовуванням до 1 року часто хворіли діти в 30 випадках з 55, серед дітей зі штучним вигодовуванням – у 34 випадках з 49, з частковим грудним – у 28 випадках з 42 (рис.2). Статистично вірогідних розбіжностей між вказаними підгрупами пацієнтів не виявлялось ($P_{X^2} > 0,1$).

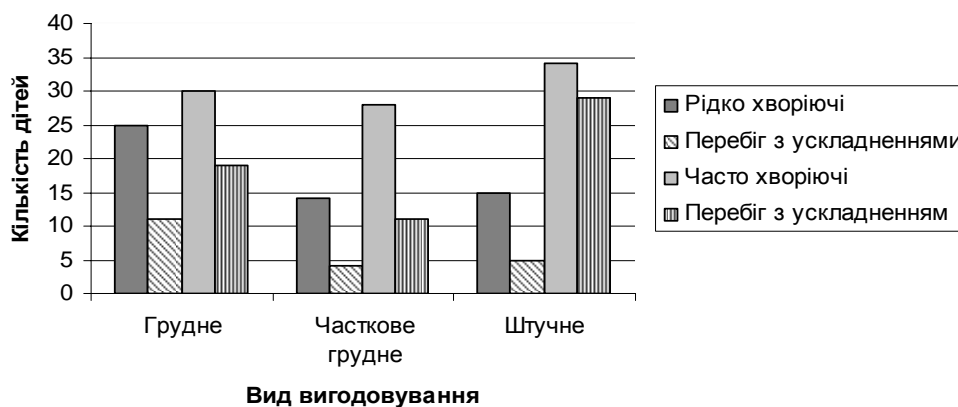


Рис. 2. Розподіл дітей 1-3 років життя за частотою респіраторних епізодів залежно від виду вигодовування до року

Розподіл дітей без схильності до частих респіраторних епізодів виявив лише тенденцію до більшої чисельності таких пацієнтів серед дітей, які знаходились на грудному вигодовуванні протягом першого року життя. Вивчення впливу виду вигодовування дітей до року на особливості перебігу респіраторних захворювань у віці від 1 до 3 років показало, що ускладнені варіанти їх перебігу спостерігались при всіх варіантах вигодовування. Але при штучному вигодовуванні респіраторні захворювання у вигляді бронхіту, обструктивного бронхіту чи пневмонії були виявлені частіше і перебіг їх був важчим.

Що стосується зіставлення частоти захворювань та виду вигодовування дітей у третій віковій групі, то з 22 пацієнтів з повним грудним вигодовуванням до 1 року часто хворіли 12 дітей, з 94 на штучному вигодовуванні – 75, а з 18 дітей, які були на частковому грудному вигодовуванні – 9 (рис. 3). Статистично вірогідних

розбіжностей у частоті респіраторних епізодів не виявилось ($P_{X^2} > 0,1$).

Ускладнений перебіг респіраторних захворювань зустрічався як серед дітей, які до року перебували на частковому грудному вигодовуванні, так і на штучному.

Серед тих, хто був на штучному вигодовуванні, більш тяжкі варіанти захворювань спостерігались частіше: серед 22 дітей з грудним вигодовуванням - у 7, серед 18 з частковим грудним та 94 з штучним вигодовуванням – у 5 та 72 пацієнтів відповідно.

Групу дітей 5-7 років (четверта група) склали 43 пацієнти (рис.4).

Зіставлення частоти захворювань дихальної системи в цій віковій групі з особливостями вигодовування дітей на першому році життя вже не виявило суттєвої ролі грудного вигодовування у формуванні механізмів резистентності до респіраторних захворювань у 5–7-річних дітей. Так,

з 9 пацієнтів з повним грудним вигодовуванням до 1 року та з 17 пацієнтів, які були на штучному вигодовуванні, часто хворіли 5 та 9 дітей

відповідно, а з 17 дітей, що були на частковому грудному вигодовуванні – 9.

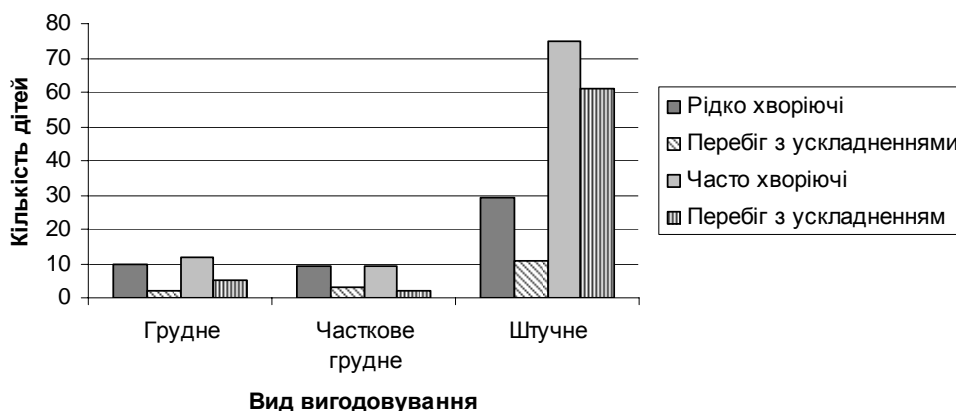


Рис. 3. Розподіл дітей 3-5 років життя за частотою респіраторних епізодів залежно від виду вигодовування до року

Більш тяжкі респіраторні захворювання серед пацієнтів четвертої вікової групи зустрічались майже з однаковою частотою при всіх видах вигодовування на першому році життя. Так, серед 9 дітей з грудним вигодовуванням тяжкі

респіраторні захворювання спостерігались у 5, також у 10 з 17 вони реєструвались при штучному вигодовуванні, а серед 17 пацієнтів з частковим грудним вигодовуванням - у 10 дітей ($P_{\chi^2} > 0,1$).

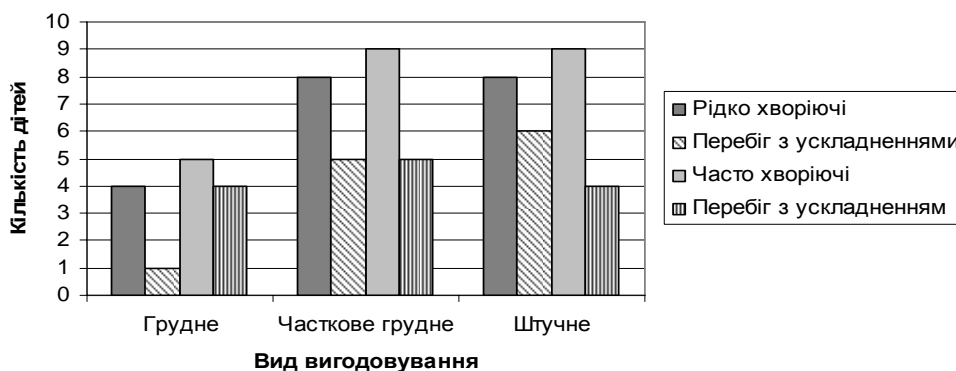


Рис. 4. Розподіл дітей 5-7 років життя за частотою респіраторних епізодів залежно від виду вигодовування до року

ВИСНОВКИ

1. Подовженість грудного вигодовування в регіоні становить 89% лише до 6-місячного віку. До року відсоток дітей на грудному вигодовуванні зменшується до 38%.

2. Роль грудного вигодовування у формуванні резистентності до респіраторних захворювань чітко помітна на першому році життя. У дітей на виключно грудному вигодовуванні протягом першого року життя частота гострих респіраторних захворювань становить від 1 до 2 епізодів на рік.

3. Грудне вигодовування у дітей старших 1 року не впливало на частоту респіраторної патології і було майже таким, як при частково грудному та штучному вигодовуванні.

4. Збільшення частоти респіраторних захворювань у дітей віком від 3 до 5 років зумовлено початком відвідування дитячих дошкільних закладів, збільшенням контактів між дітьми, що значно знижує їх резистентність. Але у дітей на виключно грудному вигодовуванні в анамнезі навіть у цьому віці перебіг захворювань був значно легшим і без ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колтуков В.К. Биологически активные компоненты нативного материнского молока: некоторые иммунологические аспекты / В.К.Колтуков, Л.Г. Кузьменко, Н.В. Антипова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 55-58.
2. Конь И.Я. Детская (педиатрическая) диетология (нутрициология): достижения и проблемы / И.Я. Конь // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 59-65.
3. Конь И.Я. Состав и свойства женского молока / И.Я. Конь, М.В. Гмошинская // Руководство по детскому питанию / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – С. 261-277.
4. Локшина Э.Э. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 20-24.
5. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин. – 3-е изд. – С.-Пб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.
6. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д.А. Новиков, В.В. Новочадов. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 84 с.
7. Острые респираторные заболевания: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: Междунар. Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. – 69 с.
8. Питание детей первого года жизни / под ред. А.Б. Моисеева, Т.Г. Верещагиной. – М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2010. – 155 с.
9. Учайкин В.Ф. Эволюция детских инфекций / В.Ф. Учайкин, О.М. Шамшева // Детские инфекции. – 2010. – № 9 (3). – С. 1-6
10. Шамшева Д.С. Имунотропная роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот: возможности нутритивной поддержки / Д.С. Шамшева, Т.Е. Лаврова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 92-99.
11. Dorner J. Ten ontogenetic theses for promotion of health and primary prevention of important diseases by a prenatal and early postnatal neuroendocrine-immune prophylaxis / J. Dorner // Neuro Endocrinol. Lett. – 2000. – Vol 21, N 4. – P. 265-267.
12. Lucas A. Growth and later health: a general perspective / A. Lucas // Nestle Nutr. Workshop. Ser. Pediatr. Program. – 2010. – Vol. 65. – P. 1-9.
13. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial / B. Imhoff-Kunsch, A. Stein, R. Marturell [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol 128, N 3. – P. 505-512
14. S. Rautava. The Hygiene Hypothesis of Atopic Disease-An Extended Version / S. Rautava, O. Ruuskanen, A. Ouwehand [et al.] // J.P.G.N. – 2004. – Vol. 38. – P. 378-388.
15. Von M. B. Bonsdorff/ Birth size and childhood growth as determinants of physical functioning in older age: the Helsinki birth cohort study / Von M.B. Bonsdorff, T. Rantanen, S. Sipila [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 174, N 12. – P. 1336-1344.

REFERENCES

1. Koltukov VK, Kuzmenko LG, Antipova NV. [Biologically active components of intact human breast milk, immunological aspects]. Pediatrics. 2011;6:55-58. Russian.
2. Kon IY. [Children's (pediatric) dietology and threpsology. Achievments & problematics]. Pediatrics. 2012;3:59-65. Russian.
3. Kon IY, Gmoshinskaya MV. [Composition and properties of a breast milk. A guide to children's nutrition]. Medical information agency. 2006;261-277. Russian.
4. Lokshina EE, Zaytseva OV. [New approaches in treatment of children's recurrent respiratory tract infections]. Pediatrics. 2009;4:20-24. Russian.
5. Mazurin AV, Vorontsov IM. [Propaedeutics of children's diseases]. 3-e edition. SPb: Pholiant. 2009;1008. Russian.
6. Novikov DA, Novochadov VV. [Statistical methods in biomedical experiments]. Volgograd: SMU; 84. Russian.
7. [Acute respiratory tract infections. Treatment and prevention]. Scientificly - practical program of Russian Pediatric Assosiation. M.:Intern. Fund for Health of Mother and child. 2002;69. Russian.
8. Moiseeva AB, Vereshagina TG. [Infants nutrition]. M: State Educational Institution of Higher Professional Training RMU. Russian.
9. Uchaikin VF, Shamseva OM. [Evolution of children's infections]. Children's infections. 2010;9(3):1-6. Russian.
10. Shamseva DS, Lavrova TE. [Immunotropic role of Longchain polyunsaturated fatty acids. Abilities of nutritive support]. Pediatrics. 2013;2:92-99. Russian.
11. Dorner J. Ten ontogenetic theses for promotion of health and primary prevention of important diseases by a prenatal and early postnatal neuroendocrine-immune prophylaxis. Neuro Endocrinol. Lett. 2000;21(4):265-7.
12. Lucas A. Growth and later health: a general perspective. Nestle Nutr. Workshop. Ser. Pediatrics. Program. 2010;65:1-9.
13. Imhoff-Kunsch B, Stein A, Marturell R. cf al. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2011;128(3):505-12.
14. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, et al. The Hygiene Hypothesis of Atopic Disease-An Extended Version. J.P.G.N. 2004;38:378-88.
15. Von Bonsdorff MB, Rantanen T, Sipila S, et al. Birth size and childhood growth as determinants of physical functioning in older age: the Helsinki birth cohort study. Am. J. Epidemiol. 2011;174(12):1336-44.

Стаття надійшла до редакції
25.12.2014

УДК 574.2:669.018.674:616.697:711.454

**Е.М. Білецька,
В.П. Стусь *,
Н.М. Онул,
М.Ю. Поліон ***

ВМІСТ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ В ІНДИКАТОРНИХ БІОСЕРЕДОВИЩАХ ФЕРТИЛЬНИХ ТА ІНФЕРТИЛЬНИХ ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ НА УРБАНІЗОВАНИХ ТЕРИТОРІЯХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Кафедра загальної гігієни

пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна

*Кафедра урології, оперативної хірургії та топографічної анатомії**

пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, 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

*Department of urology, operative surgery and topographical anatomy**

Oktyabrskaya sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine

*e-mail: victor.stus@gmail.com**

Ключові слова: важкі метали, біомоніторинг, кров, еякулят, фертильні чоловіки, ідіопатичне безпліддя

Key words: heavy metals, biomonitoring, blood, ejaculate, fertile men, idiopathic sterility

Реферат. Содержание тяжелых металлов в индикаторных биосредах фертильных и инфертильных мужчин урбанизированных территорий. Стусь В.П., Белецкая Э.Н., Онул Н.М., Полион Н.Ю. В статье представлены результаты изучения особенностей содержания тяжелых металлов – свинца, кадмия, меди и цинка в цельной крови и эякуляте фертильных и инфертильных мужчин. Концентрации металлов в биосубстратах определяли методом инверсионной вольтамперометрии с использованием АВА-2. Установлено, что содержание свинца и кадмия практически во всех биосубстратах фертильных мужчин в 1,3-2,2 раза выше по сравнению с показателями инфертильных пациентов и во всех исследуемых группах в 1,2-6,4 раза превышает нормативные уровни. При этом у бесплодных мужчин наблюдается выраженный дисбаланс меди в организме, содержание которой в крови в 1,7-2,3 раза выше по сравнению с аналогичными показателями фертильной группы и физиологическим уровнем. Концентрация цинка в эякуляте мужчин с нормальной фертильностью в 9,3 раза выше по сравнению с аналогичными показателями у бесплодных мужчин и в 30,9 раза превышает его уровень в крови фертильной группы, что свидетельствует об исключительно важной роли цинка для генеративной сферы мужчин. В биосубстратах фертильных мужчин, которые проживают в условиях повышенной техногенной нагрузки, концентрация цинка у 1,2-1,5 раза ниже соответствующих физиологических уровней, что может свидетельствовать о вероятности формирования цинкдефицитных состояний у данного контингента населения.

Abstract. Heavy metals content in the indicatory biosubstrates of fertile and infertile men of urbanized territories. Biletska E.M., Stus' V.P., Onul N.M., Polion N.Yu. The article presents the results of studying features of heavy metals content - lead, cadmium, copper and zinc in the whole blood and ejaculate of fertile and infertile men. The concentration of metals in biosubstrates was determined by inverse voltamperometry method with the usage of AVA- 2. It is revealed, that maintenance of lead and cadmium practically in all biosubstrates of fertile men is 1,3-2,2 times higher as compared to the indices of infertile patients and in all investigated groups it exceeds normative levels by 1,2-6,4 times. Thus, sterile men have the expressed disbalance of copper in the organism, maintenance of which in the blood is 1,7-2,3 times higher against the analogous indices of fertile group and physiological level. Concentration of zinc in ejaculate of men with normal fertility is 9,3 times higher as compared to analogous indices of sterile men and by 30,9 times exceeds its level in blood of fertile group, this testifies to the exceptionally important role of zinc for the generative sphere of men. In biosubstrates of fertile men, living in conditions of technogenically polluted territories, concentration of zinc is by 1,2-1,5 times lower than physiological levels, this may testify to probability of forming zinc-deficient states in this contingent of population.

Погіршення репродуктивного здоров'я чоловіків стало однією з найбільш актуальних демографічних проблем другої половини ХХ століття, а тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), провідні вчені, наукова

спільнота в цілому виступили з ініціативою широкого дослідження проблеми чоловічої фертильності [4, 6, 13, 15, 18]. І якщо суто клінічні аспекти цієї проблеми, пов'язані із запальними процесами, генетичними факторами тощо,

висвітлені достатньою мірою, то питання впливу денатурованого навколишнього середовища, професійних факторів, соціокультурних особливостей досить маловивчені [2, 14, 16].

Серед різноманітних чинників, що мають потенційний вплив на генеративну систему чоловіків, одним з провідних є хімічний, зокрема важкі метали, які навіть на рівні відносно низьких концентрацій здатні суттєво впливати на процеси сперматогенезу та функціонування статевих органів [5, 11, 17, 19]. При цьому, важким металам притаманна подвійна дія – з одного боку, це абіотичні, потенційно небезпечні токсиканти, такі, як свинець та кадмій, з іншого – вкрай необхідні для репродуктивної сфери мікроелементи – цинк та мідь [4, 11, 20]. Відомо, наприклад, що свинець і кадмій можуть негативно впливати на якість сперми, рухливість сперматозоїдів і цілісність ДНК [6, 13, 14, 15]. Цинк та мідь, навпаки, сприяють активації процесів антиоксидантного захисту, збільшенню рухливості та запліднюючої здатності сперматозоїдів, покращанню якості сперми [12, 18, 20]. З іншого боку, вплив міді на сперматогенез на сьогоднішній день залишається досить спірним питанням. Так, за даними Агенції з токсичних речовин і реєстрації захворювань (ATSDR, 2004, 2005), а також ряду авторів [16, 17], високі концентрації міді характеризуються негативним впливом на морфологію та активність сперматозоїдів. Ця обставина, ймовірно, зумовлена більш активним дослідженням впливу професійних шкідливостей на сперматогенез, у той час як даних щодо впливу відносно низьких концентрацій металів на генеративну систему чоловіків досить мало.

Мета дослідження – вивчити особливості вмісту біотичних і абіотичних важких металів у біосубстратах фертильних та інфертильних чоловіків, які проживають в умовах підвищеного техногенного навантаження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Комплексні дослідження репродуктивної функції проведені у 133 чоловіків – мешканців промислових міст Дніпропетровської області, які звертались за консультацією до Центру планування сім'ї та репродукції людини КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром ДОР» за період 2012-2014 рр.

Попередній відбір проводився шляхом випадкової вибірки відповідно до вимог епідеміологічних досліджень для забезпечення репрезентативності отриманих результатів [1]. При цьому обстежені тривалий час проживали в умовах промислової території – від 5 до 46 років,

що, за середніми показниками, становить $22,3 \pm 1,0$ рік, відносно здорові, без хронічних захворювань, у тому числі репродуктивних органів, шкідливих звичок чи професійних шкідливостей. У групу фертильних чоловіків відбирали пацієнтів, що мали 1-2 дітей, тривалість шлюбу понад 2 роки, без професійних шкідливостей та хронічних захворювань у дружин. У групу пацієнтів, які страждають на ідіопатичне безпліддя, відбирали чоловіків, що знаходились у шлюбі понад 2 роки та за відсутності інших причин щодо виникнення безпліддя.

Внаслідок проведеного комплексу обстежень 40 чоловіків були виключені з подальших досліджень через виявлені хронічні загальносоматичні захворювання, гострий орхіт або інфекції статевих шляхів, порушення розташування та розміру яєчок, зловживання спиртними напоями та тютюнопалінням, порушеннями сперматогенезу, не пов'язаними із забрудненням навколишнього середовища (хромосомні аномалії, травми або запалення статевих органів в анамнезі, крипторхізм тощо). У результаті сформовано 2 дослідні групи – чоловіки, які страждають на ідіопатичне безпліддя (29 пацієнтів) та чоловіки з нормальною фертильністю (62 пацієнти). Вік обстежених був у межах 20-50 років, у середньому становлячи $31,9 \pm 0,86$ та $30,4 \pm 0,6$ року відповідно для безплідних чоловіків та чоловіків з нормальною фертильністю. Після анкетування усім пацієнтам було проведено загальноклінічне, урологічне та лабораторне обстеження.

У цій статті представлені результати дослідження вмісту есенціальних та токсичних мікроелементів за вмістом окремих важких металів – свинцю, кадмію, міді та цинку у крові й еякуляті. У цілому було проаналізовано 182 біологічні зразки на вміст Pb, Cd, Cu та Zn, у тому числі 91 зразок цільної крові та 91 зразок сперми. Біологічні зразки переносили в аліквоти, заморожували і зберігали при -20°C до аналізу. Дослідження проводились методом інверсійної вольтамперометрії на приладі АВА-2 з використанням вуглеситалового електроду в присутності іонів двохвалентної ртуті [7, 8]. Дослідження проведені в санітарно-гігієнічній лабораторії ДУ "Дніпропетровський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України" та в лабораторії НВТК «Центр» ДЗ «ДМА МОЗ України». Як стандартні розчини використовували Міждержавні стандартні зразки складу розчинів іонів свинцю, кадмію, цинку та міді Фізико-хімічного інституту НАН України, м. Одеса.

Отримані результати опрацьовані за допомогою традиційних методів варіаційної статистики з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Ст'юдента [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень (табл.) свідчать, що свинець у крові чоловіків з нормальною фертильністю та безплідних визначається у концентрації від 0,015 до 0,198 мг/л, що становить, відповідно, $0,061 \pm 0,005$ та $0,063 \pm 0,005$ мг/л за середніми показниками. Аналогічні рівні металу виявлено і в еякуляті інфертильних чоловіків, в якому концентрація свинцю за середніми значеннями становить $0,062 \pm 0,005$ мг/л. У той же час вміст металу у спермі фертильних чоловіків виявився у 1,3 разу ($p < 0,01$) нижчим порівняно з його концентрацією у крові цієї групи та в еякуляті безплідних чоловіків ($p < 0,05$) і становить $0,049 \pm 0,002$ мг/л.

Порівняння отриманих нами результатів з даними літератури щодо нормативного вмісту

свинцю у досліджуваних біосубстратах виявило такі особливості. Так, концентрація свинцю в крові як фертильних, так і інфертильних чоловіків знаходиться в межах нормативних рівнів згідно з даними Трахтенберга І.М. [9], Бакуліна І.Г. и соавт. [10], хоча в 1,2-2,1 разу ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) перевищує результати досліджень Боева В.М. и соавт. [3], Telisman S. et al. ($0,049$ мг/л) [18]. Вміст свинцю в еякуляті чоловіків обох досліджених груп у 1,7-2,1 разу ($p < 0,001$) вище даних Mendiola J. et al. [15], проте відповідає нормативному вмісту для фертильних чоловіків згідно з Jockenhoevel F. et al. [16]. Виявлені нами відмінності в концентрації абіотика в біосубстратах фертильних та інфертильних чоловіків співпадають з результатами інших досліджень [13, 16] та свідчать про активне накопичення свинцю в еякуляті, що, ймовірно, призводить до порушення фертильних властивостей сперми [2, 13] та, поряд з іншими чинниками, може бути фактором ризику ідіопатичного безпліддя.

Вміст важких металів у біосубстратах, мг/л

Метали	Біосубстрат	Досліджуваний контингент, чоловіки			
		безплідні		фертильні	
		M±m	Min-Max	M±m	Min-Max
свинець	кров	$0,061 \pm 0,005$	0,017-0,100	$0,063 \pm 0,005$	0,015-0,198
	еякулят	$0,062 \pm 0,005$	0,037-0,096	$0,049 \pm 0,002^{***}$	0,02-0,100
кадмій	кров	$0,018 \pm 0,004$	0,001-0,057	$0,011 \pm 0,001^{\circ}$	0,002-0,042
	еякулят	$0,020 \pm 0,004$	0,003-0,075	$0,009 \pm 0,001^{**}$	0,001-0,044
мідь	кров	$3,02 \pm 0,33$	0,51-4,63	$1,74 \pm 0,07^{***}$	0,71-3,44
	еякулят	$1,55 \pm 0,3^{***}$	0,32-4,88	$1,88 \pm 0,10$	0,55-4,07
цинк	кров	$5,75 \pm 0,55$	1,34-9,29	$2,64 \pm 0,14^{***}$	1,03-6,23
	еякулят	$8,78 \pm 1,08^{*}$	2,57-20,5	$81,69 \pm 3,76^{***}$	19,0-132,0

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ° - тенденція ($p = 0,058$).

Кадмій у крові та еякуляті чоловіків, які проживають в умовах підвищеного техногенного навантаження, коливається в межах 0,001-0,075 мг/л, що відповідає нормативному рівню згідно з даними Трахтенберга І.М. [9]. Проте аналіз питомої ваги максимальних значень свідчить про їх перевищення у 26,3% безплідних та 7,8% фертильних чоловіків. У той же час отримані нами дані, навіть за середніми значеннями, в 1,6-6,4 разу ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) перевищують результати досліджень Telisman S. et al. [18], Бакуліна І.Г. и др. [10]. Вміст кадмію в біосубстратах безплідних чоловіків у 1,6 разу ($p = 0,058$) та 2,2 разу ($p < 0,01$) вищий порівняно з даними фертильних

чоловіків, що співпадає з результатами досліджень, наведених у роботі Benoff S. et al. [13]. Відмінності між вмістом кадмію у крові та спермі обох досліджених груп виявились недостовірними, що, аналогічно даним дослідження вмісту свинцю в біосубстратах безплідних чоловіків, може свідчити про недостатню ефективність гематотестиккулярного бар'єру для захисту репродуктивних органів чоловіків від токсичного впливу цих абіотиків і, як наслідок, зумовлювати погіршення фертильних властивостей сперми, що показано в наших попередніх працях [2, 6, 11].

Мідь у крові безплідних чоловіків та чоловіків з нормальною фертильністю визначається в концентрації $3,02 \pm 0,33$ та $1,74 \pm 0,07$ мг/л, в еякуляті – $1,55 \pm 0,3$ та $1,88 \pm 0,10$ мг/л відповідно. При цьому концентрація металу у крові безплідних у 1,7 разу ($p < 0,001$) вища порівняно з показниками фертильних чоловіків, у 1,9 разу ($p < 0,001$) – порівняно з його вмістом в еякуляті інфертильної групи та в 1,8-2,3 разу перевищує фізіологічний рівень [9, 10]. Отримані нами результати співпадають з даними інших авторів [16, 17, 19] та можуть свідчити про неоднозначну дію металу на процеси сперматогенезу зі збільшенням його концентрацій у крові при різних формах безпліддя.

Вміст цинку у крові безплідних чоловіків коливається в межах 1,34-9,29 мг/л, що в середньому становить $5,75 \pm 0,55$ мг/л і відповідає фізіологічній нормі (1,6-8,6 мг/л) [9, 10]. У той же час концентрація цинку у крові фертильних чоловіків у наших дослідженнях становить $2,64 \pm 0,14$ мг/л, що в 2,18 разу ($p < 0,001$) нижче, ніж у безплідних чоловіків, відповідає фізіологічному рівню згідно з даними Трахтенберга І.М. [9], проте у 1,5 разу ($p < 0,01$) нижча порівняно з результатами інших досліджень [10] щодо здорових фертильних чоловіків.

Отримані нами результати, на перший погляд, є суперечливими. Проте подальший аналіз вмісту цинку в еякуляті, на нашу думку, дає певне пояснення такій ситуації. Так, концентрація металу у спермі безплідних чоловіків, за середніми значеннями, становить $8,78 \pm 1,08$ мг/л, що в 1,5 разу ($p < 0,05$) вище його вмісту у крові та відповідає результатам досліджень Khan M.S. et al. [12]. У той же час вміст цинку в еякуляті чоловіків з нормальною фертильністю, за середніми показниками, становить $81,69 \pm 3,76$ мг/л, що в 9,3 разу ($p < 0,001$) вище, ніж у спермі безплідних чоловіків та в 30,9 разу ($p < 0,001$) – порівняно з його вмістом у крові фертильних чоловіків, що співпадає з даними літератури [14, 18, 20] та свідчить про виключно важливу роль цинку у процесах сперматогенезу. При цьому слід зазначити, що вміст цинку в спермі фертильних чоловіків, які мешкають у промисловій зоні, виявився в 1,2 разу ($p < 0,001$) нижче нормативних даних [20], що може свідчити про ймовірність формування цинкдефіцитних станів у такого контингенту населення та фактором ризику погіршення здоров'я, в тому числі репродуктивного. Що стосується більш високих показників вмісту металу у крові безплідних чоловіків, це, ймовірно, може бути зумовлено блокуванням його переходу через

гематотестикулярний бар'єр. Проте це припущення потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. В умовах підвищеного техногенного навантаження вміст ксенобіотиків – свинцю та кадмію практично в усіх біосубстратах фертильних чоловіків у 1,3-2,2 разу вищий порівняно з показниками інфертильних пацієнтів та в усіх дослідних групах у 1,2-6,4 разу перевищує нормативні рівні. При цьому відмінностей у концентраціях абіотиків у крові й еякуляті безплідних чоловіків та, частково, чоловіків з нормальною фертильністю, не виявлено, що свідчить про їх активне накопичення у репродуктивних органах чоловіків.

2. Концентрація міді в біосубстратах чоловіків з нормальною фертильністю, за середніми значеннями, становить 1,74-1,88 мг/л та відповідає фізіологічному рівню. У той же час у чоловіків інфертильної групи спостерігається виражений дисбаланс міді в організмі зі зростанням у 1,7-2,3 разу її вмісту у крові порівняно фізіологічним рівнем та показниками фертильних чоловіків. Така ситуація, ймовірно, свідчить про неоднозначну дію металу на процеси сперматогенезу за умов порушення фертильних властивостей сперми при різних формах безпліддя і може слугувати тест-об'єктом таких порушень.

3. Концентрація цинку в еякуляті чоловіків з нормальною фертильністю в 9,3 разу вища, ніж у спермі безплідних чоловіків, та в 30,9 разу – порівняно з його вмістом у крові цієї дослідної групи, що підтверджує виняткову роль цинку для генеративної сфери чоловіків. У той же час у крові фертильної групи вміст цинку виявився в 2,18 разу нижчим порівняно з показниками безплідних чоловіків, що, ймовірно, може бути зумовлено порушеннями процесів його транслокації в організмі та заміщенням ксенобіотиками. У крові та еякуляті чоловіків з нормальною фертильністю, які проживають в умовах підвищеного техногенного навантаження, концентрація цинку в 1,2-1,5 разу нижча відповідних фізіологічних рівнів, що може свідчити про ймовірність формування цинкдефіцитних станів у цього контингенту населення.

4. Результати досліджень свідчать про необхідність впровадження біомоніторингу важких металів як обов'язкового обстеження при комплексній діагностиці репродуктивного здоров'я чоловіків. При цьому еякулят, на нашу думку, є найбільш інформативним тест-об'єктом для раннього виявлення порушень мікроелементного гомеостазу та донозологічних змін генеративної сфери чоловіків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К.: Фирма малого друку, 2006. – 558 с.
2. Биомониторинг тяжелых металлов в крови и эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием / В.П. Стусь, Н.Ю. Полион, Н.В. Салькова, И.А. Губарь // Урология. – 2014. – Т. 18, №1. – С.31-35.
3. Биоэлементы и донозологическая диагностика / [Боев В.М., Быстрых В.В., Верещагин Н.Н. [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т.5, вып. 4. – С. 17-20.
4. Білецька Е.М. Вплив факторів навколишнього середовища на чоловічу статеву систему / Е.М. Білецька, Н.М. Онул // Довкілля та здоров'я. – 2011. - №4 (59). – С. 15-19.
5. Білецька Е.М. Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми / Е.М.Білецька, Н.М.Онул. – Дніпропетровськ: Акцент, 2013. – 292 с.
6. Екологічно безпечні кисневмісні окислювачі та їхня роль у захисті людини від техногенних та біологічних забруднень: Монографія / В.П. Стусь, О.В. Кравченко, В.С. Кублановський, О.Б. Величенко. – Дніпропетровськ: ТОВ «Акцент ПП», 2012. – 331 с.
7. Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди в водных растворах инверсионными электрохимическими методами, № 081-12/05-98. Затв. МОЗ України. – Санкт-Петербург, 1992. – 25 с.
8. Методика выполнения измерений содержания цинка в водных растворах методом инверсионной вольтамперометрии, № 081-12/04-98. Затв. МОЗ України. – Санкт - Петербург, 1995. – 21 с.
9. Основные показатели физиологической нормы у человека / под ред. И.М.Трахтенберга. – К.: ИД «Авиценна», 2001. – 372 с.
10. Оценка элементного статуса в определении нутриентной обеспеченности организма. Значение нарушений элементного статуса при различной патологии / И.Г. Бакулин, В.Г. Новоженев, М.А. Иванова, К.Д. Малабаев. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vitamax.ru/nauchny/opyt/2005_opit_01_bakulin.doc
11. Стусь В.П. Морфологічні та морфометричні зміни сім'яників тварин, які перебували під впливом комплексу шкідливих факторів гірничодобувної промисловості / В.П. Стусь // Урологія. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 74-83.
12. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility / M.S. Khan, S. Zaman, M. Sajjad [et al.] // Int. J. App. Basic Med. Res. – 2011. – N 1. – P. 93-99.
13. Benoff S. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium / S.Benoff, A. Jacob, I.R. Hurley // Hum. Reprod. Update.- 2000. - N6. – P.107-121.
14. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant / J.D. Meeker, M.G. Rossano, B. Protas [et al.] // Environmental Health Perspective. – 2008. – Vol. 116. – P. 1473-1479.
15. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study / J. Mendiola, M.J. Moreno, M. Roca, N. Vergara-Juárez [et al.] // Environmental Health. – 2011. –Vol. 10, N 6.
16. Seminal lead and copper in fertile and infertile men / F. Jockenhoevel, M. Bals-Pratsch, H.P. Bertram, E. Nieschlag // Andrologia. – 1990. – Vol. 2, N 6. – P. 503-511.
17. Seminal plasma levels of copper and its relationship with seminal parameters / Maryam Eidi, Akram Eidi, Omid Pouyan [et al.] // Iranian J. Reproductive Medicine. – 2010. – Vol. 8, N 2. – P. 60-65.
18. Telisman S. Semen quality reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and cooper in men / S. Telisman, P. Cviticovic, J. Jurasovic [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, N 1. – P. 45-53.
19. The impact of blood and seminal plasma zinc and copper concentrations on spermogram and hormonal changes in infertile Nigerian men / Oluyemi Akinloyei, Fayeofori M. Abbiyesuku, Oluwafemi O. [et al.] // Reproductive Biology. – 2011. - Vol. 11, N 2. – P. 83-98.
20. The impact of seminal zinc and fructose concentration on human sperm characteristic / N. Amidu, W.K.B.A. Owiredu, M.A.T. Bekoe, L. Quaye // J. Med. Biomed. Sciences. – 2012. – Vol. 1, N.1. – P. 14-20.

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. K.: Firma malogo druku. 2006;558. Russian.
2. Stus' VP, Polion NYu, Sal'kova NV, Gubar' IA. [Biomonitoring of heavy metals in the blood and semen of men with idiopathic infertility]. Urologiya. 2014;18(1):31-35. Russian.
3. Boev VM, Bystrykh VV, Vereshchagin NN. [Bioelements and preclinical diagnosis]. Mikroelementy v meditsine. 2004;5(4):17-20. Russian.
4. Bilets'ka EM, Onul NM. [The impact of environmental factors on the male reproductive system]. Dovkillya ta zdorov'ya. 2011;4(59):15-19. Ukrainian.
5. Bilets'ka EM, Onul NM. [Selenium in the environment: ecological and hygienic aspects of the problem]. Dnipropetrovsk: Aktsent. 2013;292. Ukrainian.
6. Stus' VP, Kravchenko OV, Kublanovs'kiy VS, Velichenko OB. [Environmentally friendly oxygen-containing oxidants and their role in protecting the rights of

man-made and biological contaminants]. Monografiya. – TOV «Aktsept PP». 2012;331. Ukrainian.

7. [Methods of measurement of cadmium, lead and copper in aqueous solutions by inversion electrochemical methods, № 081-12 / 05-98. Approved. Ministry of Health of Ukraine]. Sankt – Peterburg. 1992;25. Russian.

8. [Methods of measurement of zinc content in the aqueous solution by stripping voltammetry, N 081-12/04-98. Approved. Ministry of Health of Ukraine]. Sankt-Peterburg. 1995;21. Russian.

9. Trakhtenberg IM. [Key indicators of the physiological norm in humans]. K.: ID «Avitsenna». 2001;372. Russian.

10. Bakulin IG, Novozhenov VG, Ivanova MA, Malabaev KD. [Evaluation of elemental status in determining nutrient provision the body. Value of violations of elemental status in various pathologies]. [Electronic resource]. Available from: [http:// www.vitamax.ru/nauchny/opyt/2005_opit_01_bakulin.doc](http://www.vitamax.ru/nauchny/opyt/2005_opit_01_bakulin.doc)

11. Stus' VP. [Morphological and morphometric changes in the testes of animals that were influenced by complex mining hazards]. Urologiya. 1999;3(2):74-83. Ukrainian.

12. Khan MS, Zaman S, Sajjad M. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility. Int. J. App. Basic Med. Res. 2011;1:93-99.

13. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. Hum. Reprod. Update. 2000;6:107-21.

14. Meeker JD, Rossano MG, Protas B. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. Environmental Health Perspective. 2008;116:1473-9.

15. Mendiola J, Moreno MJ, Roca M, Vergara-Juárez N. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. Environmental Health. 2011;10(6).

16. Jockenhoevel F, Bals-Pratsch M, Bertram HP., Nieschlag E. Seminal lead and copper in fertile and infertile men. Andrologia. 1990;2(6):503-11.

17. Maryam Eidi, Akram Eidi, Omid Pouyan. Seminal plasma levels of copper and its relationship with seminal parameters. Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2010;8(2):60-65.

18. Telisman S, Cviticovic P, Jurasovic J. Semen quality reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and cooper in men. Environ. Health Perspect. 2000;108(1):45-53.

19. Oluyemi Akinloyei, Fayeofori M. Abbiyesuku, Oluwafemi O. The impact of blood and seminal plasma zinc and copper concentrations on spermogram and hormonal changes in infertile Nigerian men. Reproductive Biology. 2011;11(2):83-98.

20. Amidu N, Owiredu WKBA, Bekoe MAT, Quaye L. The impact of seminal zinc and fructose concentration on human sperm characteristic. Journal of Medical and Biomedical Sciences. 2012;1(1):14-20.

Стаття надійшла до редакції
26.12.2014



УДК 613.644:061.5:616-084

С.Г. Сова

ДО ПИТАННЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ ГІГІЄНИЧНОГО НОРМУВАННЯ ІМПУЛЬСНОЇ ЛОКАЛЬНОЇ ВІБРАЦІЇ У ВИРОБНИЧОМУ СЕРЕДОВИЩІ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра гігієни праці та профхвороб
пр. Перемоги, 34, Київ, 03055, Україна
O.O. Bogomolets National Medical University
Department of Hygiene and Occupational Diseases
Peremogy av., 34, Kyiv, 03055, Ukraine
e-mail: owls@ukr.net*

Ключові слова: локальна імпульсна вібрація, нормування, стандарт, вібраційна хвороба, профілактика
Key words: local pulse vibration, fixing, standard, vibration disease, prophylaxis

Реферат. К вопросу усовершенствования гигиенического нормирования импульсной локальной вибрации в производственной среде. Сова С.Г. В статье анализируются отличия отечественной и европейской методологии гигиенического нормирования локальной импульсной вибрации. С этой целью при помощи вибromетра Октава-101-У проведены гигиенические исследования параметров импульсной локальной вибрации в механосборочных цехах Государственного предприятия «Антонов» и Государственного предприятия «Завод 410 гражданской авиации» согласно методике, изложенной в ДСН 3.3.6.039-99 «Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації». Установлено, что уровни импульсной локальной вибрации на рабочих местах сборщиков-клепальщиков и слесарей-сборщиков не превышают нормативов отечественных санитарных норм и, в то же время, в десятки раз превышают предельные уровни воздействия европейской системы стандартов «Health and Safety Executive» (HSE). Выявленные расхождения между отечественной и европейской системой нормирования и оценки вредного воздействия локальной вибрации способны объяснить развитие ранних клинических синдромов у рабочих виброопасных профессий авиапредприятий, что актуализирует приведение украинских гигиенических нормативов к европейским стандартам.

Abstract. To the question of improvement of hygienic standardization of local impulse vibration in working environment. Sová S.G. The paper analyzes the differences between domestic and European methodology of hygienic standardization of the local impulse vibration. With the assistance of the vibrometer Octava-101-U there were studied hygienic parameters of pulsed local vibrations in mechanical workshops of the State Enterprise "Antonov" and the State Enterprise "Plant 410 civil aviation" according to the procedure set out in SSN 3.3.6.039-99 "State sanitary norms of general and local production vibration". Levels of pulsed local vibration in the workplace of fitter-assemblers and fitters do not exceed the standards of domestic hygiene standards and, at the same time, ten times higher than the exposure limits of the European system of standards "Health and Safety Executive" (HSE). Discrepancies between national and European system of regulation and assessment of the harmful effects of local vibration can explain the development of early clinical syndromes in workers of vibration-dangerous enterprises, this makes to pical bringing of Ukrainian hygienic standards to European standards.

Проблема профілактики несприятливого впливу локальної вібрації (ЛВ) на організм людини залишається одним з важливих завдань гігієнічної науки, оскільки вібраційна хвороба, як і раніше, належить до найбільш частих професійних захворювань в умовах сучасного виробництва [3,4]. У світлі гармонізації Українського законодавства зі світовим та європейським інтерес до проблеми нормування пояснюється наявністю різних методологічних підходів з оцінки впливу вібрації на організм працівників у країнах Європейської Співдружності (ЄС) та в Україні, яка успадкувала традиції радянської гігієнічної школи. Водночас триває накопичення досвіду та фактичного матеріалу, що свідчить про розвиток віброзалежної клінічної симптоматики у робітників, що зазнають дії субпорогових рівнів вібрації. Це також значною мірою актуалізує питання перегляду існуючих гігієнічних норм виробничої вібрації з урахуванням даних сучасних клінічних і гігієнічних досліджень [2,5,7].

Метою дослідження стала гігієнічна оцінка імпульсної локальної вібрації на підприємствах збирання й ремонту літаків типу АН-23, 24, 32, 70 і розробка рекомендацій з корекції гігієнічних нормативів імпульсної локальної вібрації з урахуванням отриманих даних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених завдань проведено дослідження рівнів імпульсної локальної

вібрації (ЛВ) на робочих місцях збиральників-клепальників і слюсарів-складальників 3-го й 4-го цехів Державного підприємства «АНТОНОВ» і 7-го цеху Державного підприємства «Завод № 410 цивільної авіації». Вимірювання параметрів ЛВ проводили за допомогою вибromетра типу Октава-101-У. Калібрування приладів виконувалося до та після кожного дослідження. Кількість вимірювань на кожному робочому місці при виконанні різних технологічних операцій становила не менше трьох. Результати оцінювали за критеріями ДСН 3.3.6.039-99 «Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації» з урахуванням виду трудової діяльності, а також відповідно до стандартів «Health and Safety Executive» (HSE) [1,6]. Вимірювальна апаратура була перевірена ДП «Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації й захисту прав споживачів Укрметртест-стандарт» і мала свідоцтва держперевірки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з проведеними вимірами в обстежених цехах авіапідприємств основними джерелами імпульсної ЛВ були пневматичні клепальні молотки марок КМП-14, КМП-24, КМП-32, а також пневмодрилі. Відповідно до технологічного процесу клепальні молотки використовуються для розклепування металевих заклепок з метою з'єднання між собою різних деталей конструкцій і формування швів, а пневмодрилі – для

свердління отворів. На обстежених підприємствах використовуються клеपालні молотки багатударного типу. Сам процес клепання найчастіше парний і здійснюється двома робітниками. Обоє однаковою мірою піддаються впливу вібрації. Один робітник працює із клеपालним молотком, а другий з іншого боку конструкції притискає підтримку до ніжки заклепки. Цьому процесу передують розмітка і свердління отворів під заклепки відповідно до інженерно-проектної документації. Підтримка слугує опорою для розклепування заклепок. Маса підтримки залежить від діаметра, матеріалу заклепки та способу клепання, а її конфігурація – від особливостей технологічного процесу і має певну визначену масу, утримується при клепанні в руках і не забезпечена віброгасячими прокладками. Шляхом притискання обтискача клеपालного молотка до борту (голівки) заклепки відбувається серія ударів, у результаті чого заклепка розклепується на підтримці, з'єднуючи частини конструкції. Як кріпильний матеріал найчастіше використовують алюмінієві заклепки

діаметром 4-5 мм, рідше – дюралеві заклепки діаметром 4 мм. При клепанні дія вібрації має імпульсний характер. Тривалість одного імпульсу в середньому становить 2-3 сек. Між дією вібрації при припиненні роботи молотка виникають проміжки часу, що складають від 5 секунд до кількох хвилин. Протягом робочої зміни складальники-клеपालники і слюсарі-складальники періодично змінюють один одного, намагаючись порівну розподілити час роботи з молотком і підтримкою. Сумарне вібраційне навантаження значною мірою визначається кількістю розклепаних заклепок, яка визначає загальний спільний час дії вібрації на конкретному робочому місці і сягає в середньому 37,5% робочого часу (3 години за 8-годинну робочу зміну) [5]. У таблиці 1 наведені результати вимірювання пікових значень віброприскорення в дБ при здійсненні процесів клепання й складання конструкцій у механоскладальних цехах авіапідприємств при опорному значенні віброприскорення $a = 3 \cdot 10^{-4} \text{ м/с}^2$. Виміри проводились у взаємоперпендикулярних площинах за осями Z, X, Y.

Таблиця 1

**Параметри імпульсної локальної вібрації
(пікові значення віброприскорення, дБ)**

Підприємство/цех	Марка молотка/операція	Матеріал заклепки	N	Пікове значення віброприскорення, дБ			ДСН 3.3.6.039-99 п.5.4
				при опорному значенні віброприскорення $a=3 \cdot 10^{-4} \text{ м/с}^2$ *			
				Z	X	Y	
ДП «АНТОНОВ» цех №3	КМП-14 заклепка	дюраль, Ø 5 мм	9	104,6±0,67	105,6±0,45	106,8±1,04	120 дБ
		-	6	86,1±2,5	85±2,0	81,85±2,5	
	КМП-32 заклепка	дюраль, Ø 5 мм	6	106,2±0,9	101±1,8	102,8±1,35	
		-	6	101,1±0,32	101,5±2,6	99,7±0,56	
ДП «АНТОНОВ» цех №4	КМП-14 заклепка	метал, Ø 4 мм	6	93±1,12	90,9±1,6	96,3±1,7	
		-	6	80,8±0,32	79,5±3,3	79,6±3,3	
	КМП-24 заклепка	дюраль, Ø 4 мм	6	105,0±0,56	104,7±0,94	105,6±0,67	
		-	6	88,8±0,8	89,6±1,3	86,3±0,72	
Завод 410 цех №7	КМП-14 заклепка	дюраль, Ø 4 мм	15	99,3±0,26	93,5±1,0	98,8±0,41	
		-	15	101,7	101,4	100,7	
	КМП-24 заклепка	дюраль, Ø 4 мм	20	104,4±0,23	102,9±0,23	102,3±0,34	
		-	20	103,6±0,25	104,5±0,3	104,1±0,67	

Як видно з таблиці, отримані рівні віброприскорення виявилися нижчими за гранично допустимі для імпульсної ЛВ згідно з ДСН 3.3.6.039-99 і були приблизно одного порядку та не зафіксували істотних розбіжностей за напрямками (лише за віссю Z рівні ЛВ були на 1-3 дБ вище, ніж за осями X і Y). Рівні віброприскорення на підтримках були на 5-10 дБ мен-

шими, ніж на клеपालних молотках. При клепанні алюмінієвих заклепок пікові значення віброприскорення на молотках і підтримках виявилися нижчими, ніж при клепанні дюралевих заклепок ($P > 0,05$). Кількість імпульсів (ударів) різних типів пневмомолотків за одну годину роботи становила близько 2000 ударів.

Для зручності розрахунків використовується електронна on-line програма-калькулятор, яка доступна для всіх користувачів на Інтернет-ресурсі HSE і може бути скопійованою на персональні електронні пристрої (рис. 2).

З метою зіставлення результатів нашого дослідження з нормами HSE проведено пере-рахунок рівнів імпульсної ЛВ з дБ у m/c^2 , а також відповідно до формули (1) розрахований показник комбінованої дії вібрації за трьома просторовими осями X, Y і Z (табл. 2). Хронометражем робочих операцій встановлено, що середній сумарний час роботи з віброгенеручим обладнанням (клепальні молотки, підтримки) у професіях «складальник-клепальник» і «слюсар-складальник» становить 37,5% робочої зміни, тобто 3 години за 8-годинну робочу зміну [5].

Порівняльний аналіз нормативів HSE (рис. 1) і результатів обстеження механоскладальних цехів авіапідприємств (табл. 2) показав, що рівні імпульсної локальної вібрації на робочих місцях складальників-клепальників і слюсарів-складальників за розрахованим комбінованим показником

віброприскорення перебувають у діапазоні істотного «перевищення граничного рівня ELV», в окремих випадках відрізняючись від нього в десятки разів. Так, коливання показника комбінованої дії вібрації за трьома просторовими осями протягом 3-х годин робочої зміни перебувало у межах 5,4 - 104,4 m/c^2 , що відповідає значенню ризиків від 175 (перевищення рівня впливу EAV) до 64949 поінтів (перевищення максимального граничного рівня ELV у 40 разів). Очевидно, що така оцінка сумарного вібронавантаження може пояснювати розвиток віброзалежної патології у робітників цих професій. Окрім того, з цим можуть бути пов'язані відмінності в рівнях професійної захворюваності на вібраційну хворобу в Україні та в країнах ЄС, де ці показники істотно вищі [9]. Така ситуація актуалізує необхідність перегляду чинних сьогодні в Україні стандартів нормування виробничої вібрації та приведення їх у відповідність до європейських, особливо зважаючи на євроінтеграційні процеси, що відбуваються в нашій країні останнім часом.

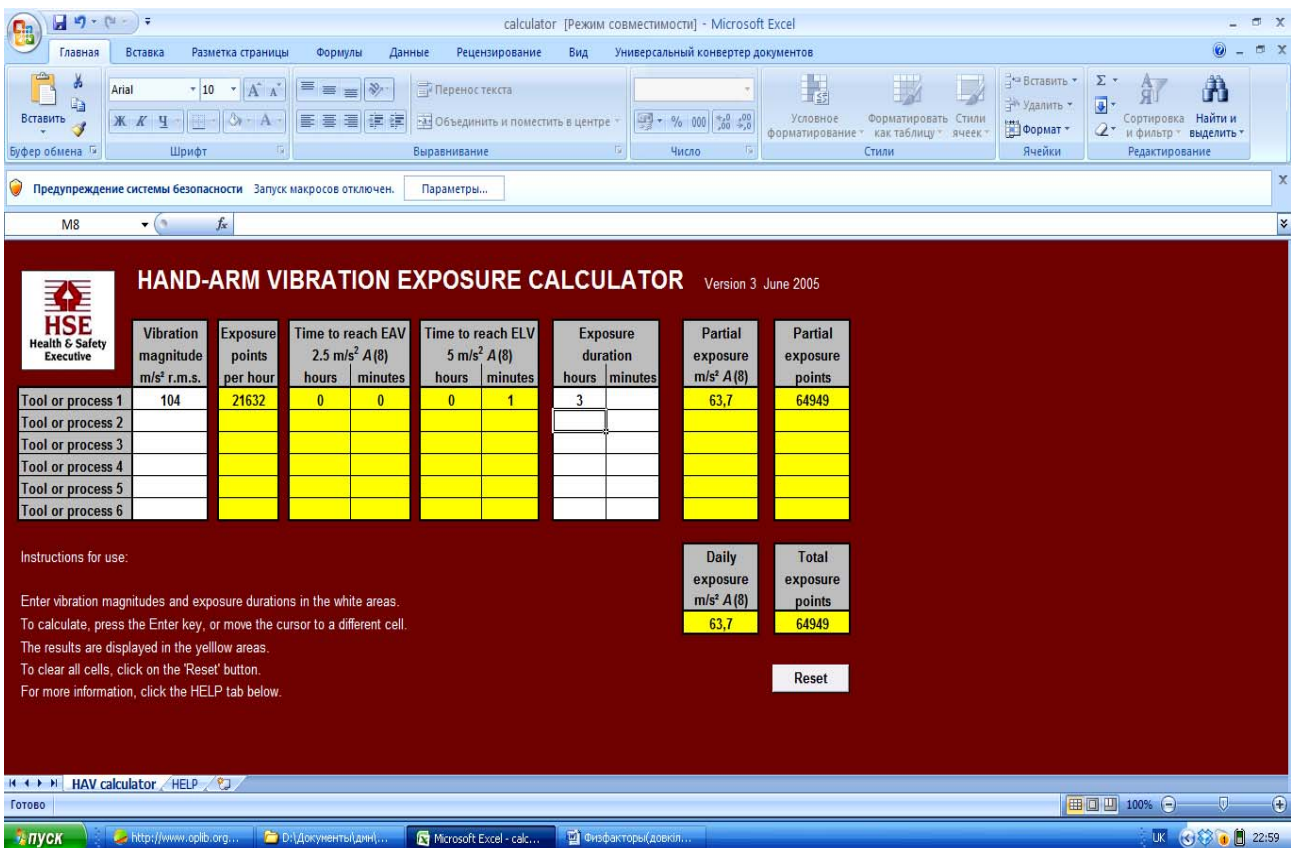


Рис. 2. Електронний калькулятор обрахунку сумарного вібронавантаження за робочу зміну в системі безпеки HSE для комбінованої магнітуди вібрації по трьох просторових осях X, Y, Z

**Перерахунок отриманих рівнів імпульсної ЛВ в м/с²
та їх оцінка відповідно до критеріїв НСЕ**

Назва підприємства, цех	Марка молотка/ операція	Матеріал заклепки	N	Віброприскорення, м/с ²			Комб. показник, м/с ²
				Z	X	Y	X+Y+Z
ДП «АНТОНОВ» цех №3 (АН-70)	КМП-14 заклепка підтримка	дюраль, Ø 5 мм -	9	5,3-10	6,0-10	6,7-10	104,4
			6	6,0	1,7	3,8	7,3
	КМП-32 заклепка підтримка	дюраль, Ø 5 мм -	6	6,0-10	3,4-10	4,2-10	80,8
			6	3,4-10	3,8-10	3,0-10	59,2
ДП «АНТОНОВ» цех №4 (АН-32, АН-24)	КМП-14 заклепка підтримка	метал, Ø 4 мм -	6	1,5-10	9,5	1,9-10	26,0
			6	3,4	3,0	3,0	5,4
	КМП-24 заклепка підтримка	дюраль, Ø 4 мм -	6	5,3-10	5,3-10	6,0-10	96,0
			5	8,5	9,5	6,0	14,1
Завод 410 цех №7	КМП-14 заклепка підтримка	дюраль, Ø 4 мм -	15	2,7-10	1,5-10	2,7-10	41,0
			15	3,8-10	3,4-10	3,4-10	61,3
	КМП-24 заклепка підтримка	дюраль, Ø 4 мм -	20	4,8-10	4,2-10	3,8-10	74,2
			20	4,8-10	5,3-10	4,8-10	86,1

	Перевищення граничного рівня ELV (5,0 м/с ²)
	Вірогідне перевищення граничного рівня
	Перевищення рівня впливу EAV (2,5 м/с ²)
	Вірогідне перевищення рівня впливу
	Нижче рівня впливу

ВИСНОВКИ

1. Зафіксовані рівні імпульсної локальної вібрації в механоскладальних цехах авіапідприємств не перевищують ГДР чинних в Україні санітарних норм ДСН 3.3.6.039-99, відтак не можуть пояснити розвиток патологічних процесів, що реєструються у складальників-клепальників і слюсарів-складальників під час медичного обстеження.

2. Рівні вібронавантаження, обраховані за європейськими стандартами НСЕ, становлять небезпеку для здоров'я робітників, перевищуючи

максимальний граничний рівень ELV у десятки разів, отже, можуть пояснювати розвиток у складальників-клепальників і слюсарів-складальників віброгенної патології.

3. Профілактична цінність вітчизняної системи гігієнічних нормативів поступається європейській методології нормування й оцінки шкідливої дії вібрації на організм працівників, отже, створює підстави для перегляду чинних в Україні санітарних норм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ДСН 3.3.6.039-99. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації. – К.: МОЗ України. Головне санітарно-епідеміологічне управління, 1999. 45 с.
2. Кононова І.Г. Сучасні проблеми санітарно-епідеміологічного нагляду на підприємствах машинобудування / І.Г. Кононова // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2009. – № 4. – С. 32-7.

3. Кундіев Ю.И. Профессиональное здоровье в Украине. Эпидемиологический анализ / Ю.И. Кундіев, А.М. Нагорная. – К.: Авиценна, 2007. – 396 с.

4. Кундіев Ю.И. Професійне здоров'я в Україні і його роль у збереженні трудового потенціалу / Ю.И. Кундіев, А.М. Нагорна, В.І. Чернюк // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2007. – № 4 (12). – С. 10-17.

5. Яворовський О.П. Характеристика важкості і напруженості праці при вконанні складально-клепальних робіт на авіаційних підприємствах / О.П. Яворовський, В.М. Шевцова, С.Г. Сова // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 3. – С. 25-33.

6. Health and Safety Executive. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.hse.gov.uk/vibration/hav/readyreckoner.htm>

7. Giersiepen K. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease / K. Giersiepen, M. Spallek // Dtsch. Arztebl. Int. – 2011. – Vol. 108, N 14. – P. 238-242.

8. Teollisuuden kunnossapitohenkilöstön riskiprofiili (Risk profile of industrial maintenance staff) / P.I. Korhonen, A. Saalo, T/ Pensola, E. Priha // Helsinki: The Finnish Institute of Occupational Health. – 2011. – 234 p.

9. Tim South. Managing Noise and Vibration at Work. A practical guide to assessment, measurement and control (1st ed.). – Routledge: Elsevier Butterworth-Heinemann Linacre House, 2004. – 288 p.

REFERENCES

1. DSN 3.3.6.039-99. [State Sanitary norms of general and local vibration]. K.: MOZ Ukraine, 1999;45. Ukrainian.

2. Kononova IG. [Modern problems of sanitary and hygienic supervision in machine industry enterprises]. Ukrainsky journal z problem medicyny pracj. 2009;4:32-37. Ukrainian.

3. Kundiev UI. [Occupational health in Ukraine. Epidemiological analysis]. Kiev. Avicena. Ukraine, 2007;396. Russian.

4. Kundiev UI, Nagornaya AM, Chernuk VI. [Tension of labour as factor of professional stress and risk to the health]. Ukrainsky journal z problem medicyny pracj. 2007;4(12):10-17. Ukrainian.

5. Yavorovsky OP, Shevtsova VM, Sova SG. [The characteristics of severity and intentensity of work when

performing assembly and riveting works in the air enterprises]. Ukrainsky journal z problem medicyny pracj. 2013;3:25-33. Ukrainian.

6. Health and Safety Executive. [Internet]. Available from: <http://www.hse.gov.uk/vibration/hav/readyreckoner.htm>

7. Giersiepen K, Spallek M. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(14):238-42.

8. Korhonen PI, Saalo A, Pensola T, Priha E. [Risk profile of industrial maintenance staff]. Helsinki: The Finnish Institute of Occupational Health; 2011;234. Finnish.

9. Tim South. Managing Noise and Vibration at Work. A practical guide to assessment, measurement and control (1st ed.). Routledge: Elsevier Butterworth-Heinemann Linacre House, 2004;288.

Стаття надійшла до редакції
29.08.2014



УДК 613.955:577.118:550.462

Б.П. Кузьмін,
Н.М. Скалецька

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ГЕОХІМІЧНІЙ ТЕРИТОРІЇ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна
Lviv National Medical University name of Danylo Galicky
Pecharska str., 69, Lviv, 79010, Ukraine
e-mail: sknm@i.ua*

Ключові слова: діти, мікроелементи, геохімічні провінції, техногенні мікроелементози
Key words: children, microelements, geochemical territory, technogenic microelementosis

Реферат. Гигиеническая оценка микроэлементозов у детей младшего школьного возраста, проживающих на геохимической территории. Кузьмин Б.П., Скалецкая Н.М. В работе представлены пути решения актуальных вопросов профилактики нарушений здоровья детского контингента, проживающего на

техногенно забруднених територіях. Проведена оцінка вмісту поллютантів в об'єктах оточуючої середовища г. Соснівка, як геохімічної провінції і порівняльний аналіз дозіологічних показників здоров'я дітей, проживаючих на цій території, а також на "умовно чистій" території за елементним складом волосся і крові дітей, інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і активності ферментів антиоксидантної захисту, показателям фізичного розвитку і стану їх фактичного харчування. Виявлено кореляційну залежність між впливом токсикантів середовища і порушеннями в стані здоров'я дітей. Розроблено комплексну схему заходів по профілактиці розвитку техногенної мікроелементозу у дітей.

Abstract. Hygienic assessment of microelementosis in primary school children living on geochemical territory. Kuzminov B.P., Skaletska N.M. In this work we consider methods of solving urgent issues of prevention of violations of children's health those who live in technologically contaminated areas. Content of pollutants in environmental objects of Sosnivka town as geochemical province was conducted. We made a comparative analysis of pre-pathological health indicators of children living on this territory, as well as "conditionally clean territory" by the elemental composition of children's hair and blood content, intensity of lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes, parameters of physical development and condition of their actual nutrition. Correlations between exposure to toxicants of the environment and changes in the health of children was revealed. There was developed integrated scheme of measures for the prevention of technogenic microelementosis among children.

Навантаження техногенного впливу на організм людини стає невід'ємною складовою промислово розвинених територій. Забруднення усіх сфер довкілля призводить до закономірного збільшення надходження в організм дітей токсичних елементів та розвитку у них техногенних мікроелементозів, які зумовлюють виникнення значних змін в органах та системах організму [17, 19]. Тому на сьогодні актуальним є вивчення факторів ризику виникнення мікроелементозів у дітей, які проживають на техногенно забруднених територіях.

Метою нашого дослідження була порівняльна гігієнічна оцінка стану здоров'я дітей, що проживають на території геохімічної провінції м. Соснівка та на умовно «чистій» території для обґрунтування профілактики розвитку у них техногенних мікроелементозів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження стану ґрунту проводили за загальноприйнятою методикою та аналізом відповідно до [9]. Гігієнічну оцінку якості питної води здійснювали згідно з [3]. Для оцінки вмісту у питній воді речовин, не зазначених у [3], використовували їх ГДК для поверхневих вод [13] згідно з п. 3.6 [3]. Визначення елементного складу води проводили на базі НТЦ «ВІРІА» (м. Київ) з використанням методу рентген-флуоресцентного аналізу (РФА) [7]. Дані про вміст фтору у воді водозаборів та в розвідній мережі м. Соснівка за період 1994-2012 рр. отримано шляхом копіювання з журналу обліку результатів досліджень питної води централізованого та децентралізованого водопостачання Червоноградської санітарно-епідеміологічної станції (СЕС). Дослідження стану атмосферного повітря

у м. Соснівка на вміст вуглецю оксиду, азоту діоксиду, сірки діоксиду, сірководню, формальдегіду, фтористого водню проводили за загальноприйнятою методикою [10, 12] спільно з працівниками комунального відділу Червоноградської СЕС. Для оцінки забруднення атмосферного повітря проведено розрахунок показника гранично допустимого забруднення і фактичного показника забруднення згідно з [4].

Визначення дозіологічних показників здоров'я проводили шляхом комплексного обстеження дітей 7-10-річного віку, які народились і постійно проживали у м. Соснівка і м. Старий Самбір. Визначали елементний склад волосся та крові методом РФА [6, 7], інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активність ферментів антиоксидантної захисту (АОЗ) [16, 20]. Дослідження фізичного розвитку дітей обох районів проведено за антропометричними показниками згідно з методичними рекомендаціями [14]. Оцінку ступеня гармонійності фізичного розвитку проводили методом регресійного аналізу [2] порівняно зі стандартами фізичного розвитку дітей України [15]. Визначення адекватності харчування проводили анкетним методом, порівнюючи із відповідними нормативами [11]. Розрахунок нутрієнтного складу раціону харчування проводили за допомогою програми «ТРХ» (НТЦ «ВІРІА», м. Київ) [18]. Харчову й біологічну цінність раціонів оцінювали за показниками, регламентованими нормами фізіологічної потреби [8]. Цифрові результати були опрацьовані з використанням програми Microsoft Excel та програмного забезпечення AtteStat. У дослідженні були виконані міжнародні стандарти щодо отримання письмового погодження батьків стосовно участі їхніх

дітей у комплексному обстеженні, що є етичною складовою виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що довкілля м. Соснівка характеризується техногенним забрудненням усіх середовищ та значущим дисбалансом елементів: у ґрунтах вміст хлоридів перевищує ГДК у 3-4 рази, Mn менше від ГДК у 120 разів, Co – менше в 3 рази; у питній воді зафіксовано знижений вміст Ca у 12,6 разу, K у 2,6 разу, підвищений вміст Cd, Fe та Pb у 5, 1,5 та 2,3 разу відповідно; рівень забруднення атмосферного повітря упродовж 2005-2008 рр. визначено як – недопустимий, ступінь небезпечності – небезпечний, упродовж 2009-2012 рр. – недопустимий, помірно небезпечний відповідно; кількість ненормативних проб повітря коливалась від 23,0 до 5,5%.

Вплив техногенних чинників на дитячий організм потребує моніторингу стану здоров'я дітей з метою донозологічної діагностики і профілактики початкових проявів техногенних мікроелементозів. З метою оцінки диференційованого впливу екосистеми на здоров'я дітей дослідження було проведено в населених пунктах Львівської області, дещо різних за природно-екологічними та техногенними факторами, а саме у м. Соснівка (техногенно забруднений район) та м. Старий Самбір (умовно «чистий» район) [1, 5].

У волоссі дітей м. Соснівка виявлено дефіцит Cu у 96,8%, Ca – у 87,1%, Zn – у 66,1% обстежених дітей, Se – у 37,8% та Fe – у 27,4% дітей. Натомість у волоссі дітей м. Старий Самбір дефіцит таких МЕ як Zn, Se та Fe було виявлено у дещо меншій кількості дітей, а саме в 56,6%, 23,8% та у 22,6% відповідно. Вміст Pb у волоссі дітей м. Соснівка знаходився в межах референтних значень, а його перевищення у три рази було виявлено у волоссі 9,0% школярів. Підвищену концентрацію Sr виявлено у 66,1% волоссі дітей, з них у 14,6% вміст Sr перевищував референтні значення у три рази. У волоссі дітей м. Старий Самбір підвищений вміст Pb і Sr виявили лише в 4,4%. Порівняльний аналіз елементів у волоссі дітей м. Соснівка та Старий Самбір виявив значущу різницю за кількістю Ca, Cu, Mn, Sr та Pb ($p < 0,001$).

За результатами аналізу елементограм крові дітей м. Соснівка виявлено зменшення вмісту Ca та Cu до рівня $37,7 \pm 3,1$ мкг/мл та $0,3 \pm 0,03$ мкг/мл відповідно. У 97,2% обстежених дітей вміст Zn у 2,9 рази менше нижнього показника інтервалу референтних значень і на 58,35% менший, ніж у

крові дітей м. Старий Самбір. Кількість Se є меншою за нижню межу інтервалу в 1,5 рази, та на 44,6% менше, ніж у крові дітей Старого Самбора. Вміст K у межах референтних значень зафіксовано лише у 19,4% елементограм. Вміст Fe на 18,4% перевищував верхню межу референтних значень. За даними мікроелементограм вміст Pb, Cd, Hg та Sr виявлено у всіх зразках плазми крові дітей обох районів. У крові дітей м. Соснівка спостерігався значно вищий вміст Sr у 11,1% мікроелементограм, Pb – у 2,8%. У крові 2,8% обстежених дітей вміст Sr перевищував умовну норму у 2,3 рази, що, ймовірно, пов'язано із пропорційно зниженням рівня Ca у крові. При порівняльному аналізі вмісту елементів у крові дітей м. Соснівки та м. Старого Самбора достовірні відмінності виявлено за вмістом S, Ca, Cu, Zn, Se ($p < 0,001$), а також Cl, K і Sr ($p < 0,05$).

Проведене визначення кореляційних зв'язків між вмістом МаЕ- та МЕ у об'єктах довкілля та у волоссі дітей м. Соснівка. Виявлено вірогідний середній зв'язок ($r = 0,633$) між вмістом F у воді та вмістом Mn у волоссі, а також обернений середній зв'язок між вмістом Cu, Sr ($r = -0,417$; $r = -0,507$ відповідно) та вмістом Mn у волоссі дітей м. Соснівка. Зафіксовано пряму залежність зростання вмісту Cu і Pb у волоссі дітей від збільшення кількості Cd у питній воді м. Соснівка ($r = 0,767$ та $r = 0,483$ відповідно). Встановлено вірогідний зв'язок середньої сили між кількістю Cu у воді та у волоссі ($r = 0,763$). Вірогідний зв'язок середньої сили виявлено між вмістом Se у волоссі та Cd у воді ($r = 0,845$).

Проведено визначення кореляційних зв'язків між вмістом МаЕ- та МЕ в об'єктах довкілля та у крові дітей м. Соснівка. Встановлено сильний вірогідний зв'язок між кількістю Cd у воді та вмістом S у крові дітей ($r = 0,833$); сильний вірогідний зв'язок між вмістом Pb у воді та Sr у волоссі ($r = 0,922$); вірогідний зв'язок середньої сили між низьким вмістом Zn ($0,03 \pm 0,01$, ГДК = $1,0$ мг/дм³) у питній воді м. Соснівка та низьким його вмістом у крові дітей ($r = 0,836$), а також низьким вмістом Cu ($r = 0,431$).

Для діагностики техногенного впливу на стан здоров'я дітей визначали інтенсивність процесів ПОЛ та АОЗ. У крові дітей м. Соснівка вміст ТБК-активних продуктів є вищим порівняно зі значеннями у дітей м. Старий Самбір на 24,67% ($p < 0,05$). У крові дітей м. Соснівка виявлено достовірне зниження активності супероксиддисмутази (СОД) на 24,87%, каталази на 10,0% ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази (ГПО) на 25,3% ($p < 0,05$) та незначне зниження активності

глутатинредуктази (ГР) порівняно з показниками цих ферментів у крові дітей контрольного району. Вміст церулоплазміну (ЦП) у крові дітей м. Соснівка на 19,8% ($p < 0,05$) є вищим, ніж у крові дітей м. Старий Самбір. Виявлено достовірне зменшення у крові дітей м. Соснівка кількості еритроцитів на 24,95% та вмісту гемоглобіну на 18,92% ($p < 0,001$), і збільшення кольорового показника на 7,04% ($p < 0,05$) відповідно щодо показників у крові дітей м. Старий Самбір. Вміст ТБК-активних продуктів в еритроцитах дітей м. Соснівка є на 53,17% вищим порівняно зі значеннями у дітей м. Старий Самбір. При вивченні резистентності еритроцитів до дії пероксиду водню було отримано достовірне збільшення відсотка гемолізованих еритроцитів у крові дітей м. Соснівка, а також збільшення проникності еритроцитарних мембран і, відповідно, збільшення відсотка їх гемолізу порівняно із показниками осмотичної резистентності еритроцитів крові дітей контрольного району.

У дітей м. Соснівка зафіксовано залежності між основними досліджуваними показниками, а саме: вмістом Hg у волоссі і пероксидною резистентністю еритроцитів ($r = 0,41$; $p < 0,01$) й рівнем малонового діальдегіду (МД) ($r = 0,32$; $p < 0,05$); активністю ГР і вмістом у волоссі Fe і Co (відповідно $r = 0,57$ і $0,43$; $p < 0,01$ в обох випадках); пероксидною резистентністю еритроцитів і рівнем цинку ($r = -0,49$; $p < 0,05$); активністю ЦП і вмістом Mn ($r = 0,47$; $p < 0,05$); активністю ГПО і кількістю Ca та Cu ($r = 0,52$; $p < 0,05$ в обох випадках). У дітей м. Старий Самбір виявлено залежність між вмістом Se у волоссі й активністю ГПО ($r = 0,80$) і рівнем МД ($r = -0,813$) ($p < 0,05$ в обох випадках). З'ясовано, що в дітей м. Соснівка вміст дієнових кон'югатів залежить від рівня у крові Se ($r = -0,87$) і Pb ($r = 0,85$), активність ЦП – від вмісту у крові Ni ($r = -0,62$), Br ($r = -0,85$) і Sr ($r = 0,69$) (у всіх випадках $p < 0,05$); у дітей м. Старий Самбір пероксидна резистентність еритроцитів – від вмісту Hg ($r = 0,65$; $p < 0,01$).

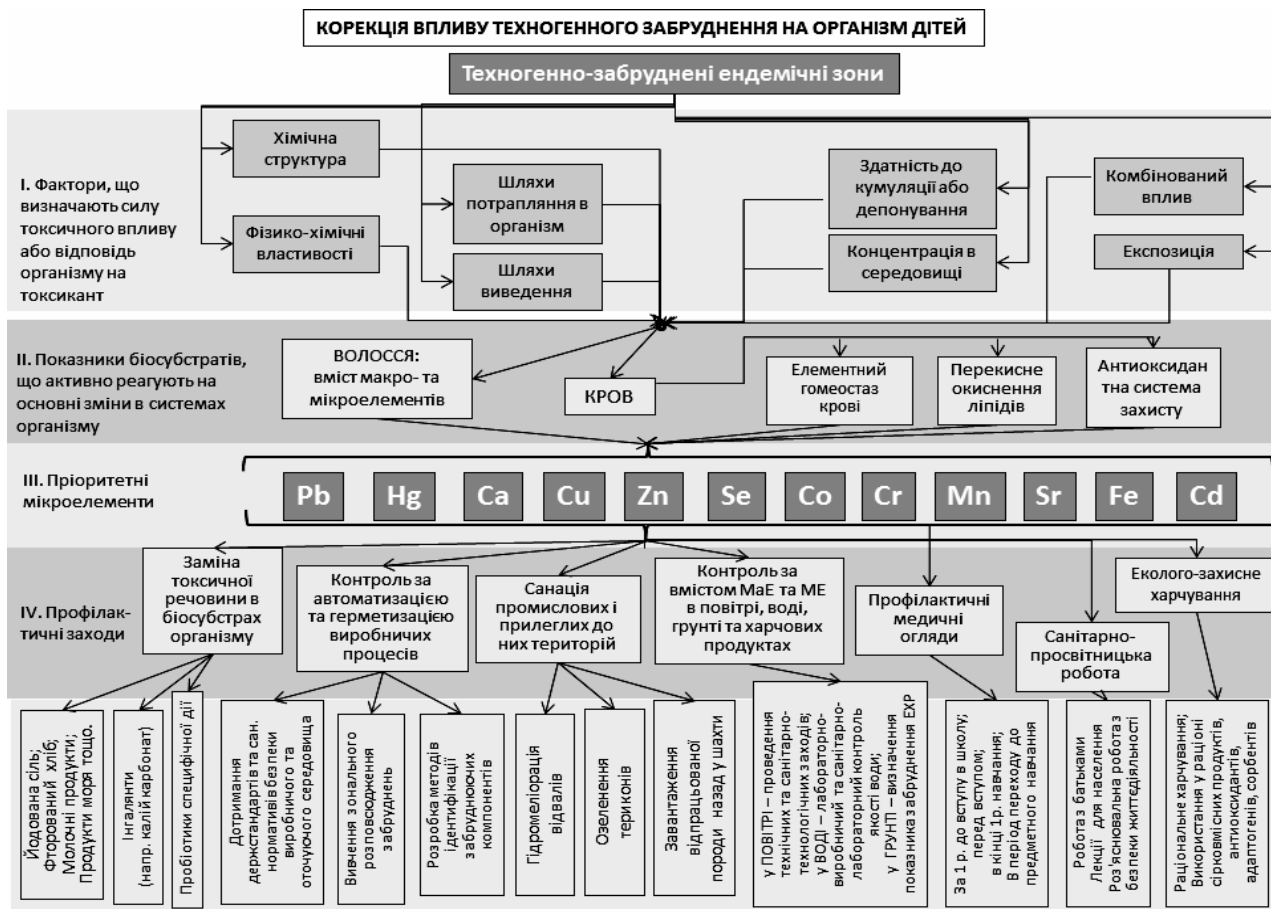
Антропометричні показники дітей м. Соснівка відрізняються за зростом у кожній віковій групі від 7 до 10 років ($p < 0,001$); за показниками маси тіла та обводу грудної клітки дітей обох районів зафіксовано значущу різницю ($p < 0,001$) лише серед дітей 7-и, 8-и та 10-річного віку; у 9-и річних дітей різниці за цими показниками немає. Гармонійний фізичний розвиток виявлено у 48,6% дітей м. Соснівка, дисгармонійний – у 18,4%, різко дисгармонійний – у 34,8%, тоді як

розподіл дітей м. Старий Самбір за ступенем гармонійності становить 53,5, 12,4, 29,1%.

Продуктові набори раціонів дітей м. Соснівка та м. Старий Самбір не відповідали рекомендованим нормам споживання основних харчових продуктів. Енергетична цінність харчового раціону дітей обох міст є нижчою фізіологічної потреби на 13,5% та 5,2% відповідно. У 60% дітей м. Соснівка виявлено значне зниження споживання білка від вікової потреби. Діти м. Старий Самбір споживають білка на 3,5% більше, ніж діти м. Соснівка. Споживання дітьми обох міст жирів становить відповідно 92,14% та 93,4%. Забезпечення вуглеводами школярів м. Соснівки становило 83,4% від добової потреби та на 12,5% менше від споживання дітьми м. Старий Самбір. У раціонах школярів м. Соснівка вміст вітаміну А становить 61,9% від норми фізіологічної потреби; вітаміну РР – на 19,4% менше норми фізіологічної потреби; вміст вітаміну С – на 16% перевищував добову потребу. Натомість у раціонах дітей м. Старий Самбір виявлено лише дефіцит вітаміну РР на 11,4%. Встановлено, що в раціонах дітей м. Соснівки кількість Са нижча за необхідну у майже два рази; є недостатність Zn на 16,6%; виявлено на 18,17% підвищений вміст Fe, а співвідношення Ca:P:Mn становить 1:1,8:0,5. Практично така ж картина спостерігається і в харчуванні школярів міста Старий Самбір. Однаковий дефіцит нутрієнтів у харчових раціонах дітей обох міст при різному ступені вираженості дисгомеостазу МаЕ та МЕ у біосубстратах вказують на вплив екзогенних чинників, а саме техногенно забрудненого довкілля.

З метою попередження негативного впливу техногенно забрудненого довкілля на організм дітей необхідно проводити комплекс заходів для профілактики розвитку техногенних мікроелементозів, які узагальнені нами у вигляді методичної схеми, що включає: технічні і технологічні розробки, біологічні і медико-профілактичні заходи (рис.).

Дільничним педіатрам рекомендувати проводити прицільні профілактичні медичні огляди з урахуванням реакцій дитячого організму на вплив забруднюючих факторів довкілля. Досліджувати стан елементного гомеостазу кожної дитини шляхом визначенням МаЕ і МЕ складу волосся як найбільш високоінформативного малоінвазивного критерію діагностики первинних проявів диселементного стану та донозологічного маркеру впливу поллютантів довкілля на здоров'я дітей.



Методична схема корекції впливу техногенного забруднення на організм дітей

ПІДСУМОК

Провідним чинником розвитку донозологічних зрушень у здоров'ї дітей м. Соснівка є надходження токсикантів з усіх сфер довкілля, що засвідчило виявлення ксенобіотиків у ґрунті, воді та атмосферному повітрі й спровокувало дисбаланс між процесами надходження, утилізації й елімінації МаЕ та МЕ у волоссі та крові дітей, зміни рівноваги між оксидативним стресом

та АОС захисту організму, порушення фізичного розвитку, що на фоні фізіологічно неповноцінного і незбалансованого харчування спричинило розвиток у дітей техногенного мікроелементозу. Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані з пошуком нових шляхів та удосконаленням методів профілактики розвитку у дітей техногенних мікроелементозів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив хімічних факторів малої інтенсивності на здоров'я населення Львівської області / В.І. Федоренко, О.Б. Денисюк, І.Г. Мудра, Л.М. Кіцула // Гігієна населених місць. – 2007. – Вип. 49. – С. 177–183.
2. Гигиена детей и подростков : руководство для санитарных врачей; под. ред. Г.Н. Сердюковской, А.Г. Сухарева. – М.: Медицина, 1986. – С. 129–131.
3. Державні санітарні правила і норми "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною". – ДСанПіН 2.2.4-171-10. – Затв. Наказом МОЗ України від 12.05.2010 р. № 400.
4. Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними та біологічними речовинами). – ДСП-201-97. – К., 1997. – С. 20.
5. Климчук М.А. Стан навколишнього середовища та його вплив на здоров'я населення Львівської області / М.А. Климчук // Довкілля та здоров'я. – 2005. – № 3 (34). – С. 43–48.
6. Методика виконання вимірювань вмісту хімічних елементів в плазмі крові рентгено-флюорисцентним методом. – МВВ 081/12-0468-07 від 12.10.2007 р.
7. Мультиелементний аналіз волос: нові можливості діагностики / С. Кириленко, А. Кириленко, С. Лесник, С.Фус // Ліки України. – 2001. – №12. – С. 28–29.
8. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії; затвержені наказом МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р.
9. Охрана природы. Почвы. Общие требования и классификация почв по влиянию на них загрязняю-

щих веществ. – ГОСТ 17.4.3.06-86. – М.: Изд-во стандартов, 1987. – 65 с.

10. Правила контроля качества воздуха населенных мест. – ГОСТ 17.2.3.01-86. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – 16 с.

11. Про затвердження норм харчування у навчальних та оздоровчих закладах: постанова КМ України від 22.11.2004 р. № 1591.

12. Руководящий документ. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. – РД 52.04.186-89.

13. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. – СанПиН 4630-88. – М., 1988. – 50 с.

14. Ставицька А.Б. Методика исследования физического развития детей и подростков / А.Б. Ставицька, Д.И. Арон. – М., 1959. – 24 с.

15. Стандарти для оцінки фізичного розвитку школярів.–Вип. 3 / під ред. А.М. Сердюка.–К.: Казка, 2010.–60 с.

16. Статеві-вікові особливості мікроелементного статусу населення промислового регіону /

Е.М. Білецька, Н.М. Онул, Л.А. Михайлова, Т.В. Красота // Гігієна населених місць. – 2011. – № 58. – С. 361–366.

17. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

18. Фус С.В. Анализ структуры питания человека как основа профилактики алиментарных заболеваний / С.В. Фус, С.А. Лесник, Е.К. Кириленко // Журнал практического врача. – 2006. – № 4. – С. 16–20.

19. Hendryx M. Relations between health indicators and residential proximity to coal mining in West Virginia / M. Hendryx, M.M. Ahern // Am. J. Public. Health. – 2008. – Vol. 98. – P. 669–671.

20. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M. Cronin // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 12, N 10. – P. 1161–1208.

REFERENCES

1. Fedorenko VI, Denysyuk OB, Mudra IG, Kitsula LM. [Influence of chemical factors of small intensity on the health of population of L'viv region]. *Hihiyena naselenykh mist'.* 2007;49:177–83. Ukrainian.

2. Serdyukovskaya GN, Suhareva AG. [Hygiene of children and teenagers: manual for sanitary doctors]. *Meditsina.* 1986;129–131. Russian

3. [State sanitary rules and norms “Hygienic requirements for drinking water, assigned for consuming by human”]. *DSanPiN 2.2.4-171-10.* – *Zatv. Nakazom MOP Ukrayiny vid 12.05.2010.* N 400. Ukrainian.

4. State sanitary rules for protection of atmospheric air of living places (from pollution with chemical and biological substances). *DSP-201-97;* 1997. Ukrainian.

5. Klymchuk MA. [State of environment and its effect on health of population of L'viv region]. *Dovkillya y zdorovya.* 2005;3:43–48.

6. Method of performing of measurement of content of chemical compounds in blood plasma with the help of X-ray-fluorescent method. *MBB 081/12-0468-07 vid 12.10.2007.* Ukrainian.

7. Kirilenko Y, Kirilenko A, Lesnyk, Fus S. [Multielementary analysis of the hair: new opportunities of diagnostic]. *Liky Ukrayiny.* 2001;12:28–29. Ukrainian.

8. «Norms of physiological needs for basic nutritional substances and energy of population of Ukraine», approved by decree of MH of Ukraine N 272 from 18.11.1999.

9. [Protection of environment. Soils. General requirements and classification of the soils according polluting compounds to effectation them]. *Izd-vo standartov;* 1987. Russian.

10. Rules of control of air quality of living places. *GOST.2.3.01-86.* *Izd-vo standartov;* 1986. Russian.

11. Decree of CM of Ukraine «About improvement of norms of nutrition of children in educational and sanation establishments» from 22.11.2004. N 1591. Ukrainian.

12. Manual document. Manual for control of air pollution. *RD 52.04.186-89.* Russian.

13. [Sanitary rules and norms for protection of superficial waters from pollution]. *SanPiN 4630-88;* 1988. Ukrainian.

14. Stavyts'ka AB, Aron DI. [Methods of investigation of physical development of the children and teenagers]; 1959. Ukrainian.

15. Serdyuk AM. [Standards for evaluation of physical development of schoolchildren]. *Kazka.* 2010;3.Ukrainian.

16. Biletska EM, Onul NM, Mykhaylova LA, Krasota TV. [Sex-age peculiarities of microelement status of population of industrial region]. *Hihiyena naselenykh mist'.* 2011;58:361–6. Ukrainian.

17. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paran'ko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the environment and their influence on reproductive function of women]. *ART_PRESS;* 2004. Russian.

18. Fus SV, Lesnik SA, Kirilenko EK. [Analysis of structure of nutrition of the human as a basis of prophylaxis of alimentary diseases]. *Zhurnal praktychnoho likarya.* 2006;4:16–20.Ukrainian.

19. Hendryx M, Ahern MM. Relations between health indicators and residential proximity to coal mining in West Virginia. *Am J Public Health.* 2008;98:669–71.

20. Valko M, Morris H, Cronin M. [Metals, toxicity and oxidative stress]. *Current Medicinal Chemistry.* 2005;12:1161–208.

Стаття надійшла до редакції
21.11.2014

УДК 628.1.033:711.454

В.В. Коваль*,
А.Ю. Кондрат'єв**,
В.В. Бобров*,
В.М. Шматков*,
Н.І. Рублевська***

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДОСПОЖИВАННЯ НАСЕЛЕННЯМ ПРОМИСЛОВОГО МІСТА

*Дніпропетровське міськрайонне управління Головного управління Держсанепідслужби
у Дніпропетровській області**

(нач. – В.В. Бобров)

вул. Свердлова, 59, Дніпропетровськ, 49000, Україна

*Головне управління Держсанепідслужби у Дніпропетровській області***

(нач. – А.Ю. Кондрат'єв)

вул. Філософська, 39, Дніпропетровськ, 49000, Україна

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

кафедра гігієни та екології

(зав. – д. мед. н., проф. О.А. Шевченко)

пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна

*Dnipropetrovsk administration of the Main administration of the State Sanitary Epidemiological Service in
Dnipropetrovsk region**

Sverdlov st., 59, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: mail@ses.dp.moz

*Main administration of State Sanitary Epidemiological Service in Dnipropetrovsk region***

Philosophskaya st., 39, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: mail@ses.dp.moz

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

Department of Hygiene and Ecology

Zhovtneva sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine

e-mail: toxysan@rambler.ru

Ключові слова: водоспоживання, водопровідна вода, доочищена вода

Key words: water consumption, tap water, additionaly purified water

Реферат. Характеристика водопотребления населением промышленного города. Коваль В.В., Кондратьев А.Ю., Бобров В.В., Шматков В.Н., Рублевская Н.И. В статье представлена характеристика водопотребления населением современного промышленного города. Результаты проведенного исследования показывают, что проблема качества питьевой водопроводной воды является актуальной для жителей промышленного города. Определены методы доочистки питьевой водопроводной воды, используемые населением индустриального города в домашних условиях с целью улучшения ее качества. Установлено, что определенная часть населения (5,7%), преимущественно лица среднего возраста со средним образованием, потребляет водопроводную воду без предварительной обработки или ограничивается кипячением ее перед употреблением (6,3%). Значительная часть населения промышленного города ежедневно для питья и приготовления пищи использует доочищенную воду. Из них 27,6% отдает предпочтение фасованной доочищенной воде, 16,1% опрошенных использует доочищенную питьевую воду из пунктов разлива. Результаты проведенного анкетирования свидетельствуют, что 4,5% респондентов для доочистки водопроводной воды используют внутрисемейные фильтры, 20,3% - местные (бытовые) фильтры.

Abstract. Characteristics of water consumption by the population of industrial city. Koval V.V., Kodratyev A.Yu., Bobrov V.V., Shmatkov V.M., Rublevskaya N.I. The article presents the characteristics of water consumption by population of a modern industrial city. Results of the study show that the problem of drinking tap water is relevant for the residents of the industrial city. Methods of drinking tap water purification used by population of the industrial city at home in order to improve its quality were identified. It is found that a certain part of the population (5.7%), mostly middle-aged persons with secondary education, consume tap water without pre-treatment or are limited to boiling it before use (6.3%). Considerable part of the population of the industrial city for drinking and cooking every day uses additionally purified water. Of them, 27.6% prefer additionally purified pre-packed water, 16.1% of respondents use drinking water from water spill points. The results of the survey indicate that 4.5% of respondents for purification of tap water use intrahouse filters, 20.3% - local (domestic) filters.

Забезпечення населення якісною питною водою є однією з пріоритетних проблем, вирішення якої необхідне для збереження здоров'я і підвищення рівня життя населення. В Україні питання якісного водопостачання та безпечного рекреаційного водокористування залишається досить гострим [2, 5]. Згідно з розробленою та прийнятою загальнодержавною програмою «Питна вода України» на 2006-2020 роки, оптимальним варіантом розв'язання проблеми є реалізація державної політики щодо розвитку та реконструкції систем централізованого водопостачання та водовідведення, охорони джерел питного водопостачання, доведення якості питної води до вимог державних стандартів, нормативно-правового забезпечення у сфері питного водопостачання та водовідведення, розроблення та впровадження розробок із застосуванням новітніх матеріалів, технологій, обладнання та приладів, зокрема, у напрямку доочищення питної води [2]. Для деяких споживачів бутильована вода стала повною заміною водопровідної води [6, 7, 8, 9].

Мета роботи – надати сучасну характеристику споживання питної водопровідної та доочищеної води населенням промислового міста за віковими, гендерними, соціальними ознаками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Анкетування проводилося серед мешканців м. Дніпропетровськ, як серед жінок, так і серед

чоловіків різних вікових груп, з різним рівнем освіти (712 респондентів). В основу анкети, яка була нами використана, було покладено методичний підхід, викладений в [4]. Модифікована нами анкета включала не тільки питання щодо якості питної водопровідної води, що споживається, а й методів доочищення питної води, які найчастіше використовує міське населення. Серед опитуваних питома вага жінок становила 72,9%, чоловіків – 27,1%. За віком розподіл респондентів був такий: 20,9% – особи до 18 років, 45,5% – у віці 19-24 роки, 11,7% – у віці 25-35 років; 10,4% – 36-45 років; 8,8% – 46-60 років; 2,7% – 61-74 роки. Питома вага респондентів з вищою освітою становила 48,5%, із середньою та середньою спеціальною – 38,6% та 12,9% відповідно. Статистична обробка даних проведена із використанням ліцензійного пакету статистичної програми Excel (версія 7,0 для Windows 2003, Microsoft, США) на персональному комп'ютері [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що проблема якості питної водопровідної води є актуальною для мешканців промислового міста. При оцінці якості питної води встановлено, що більшість респондентів (78,5%) не задоволені якістю води з-під крану і лише 8,9% не мають жодних нарікань на водопровідну воду (рис. 1).

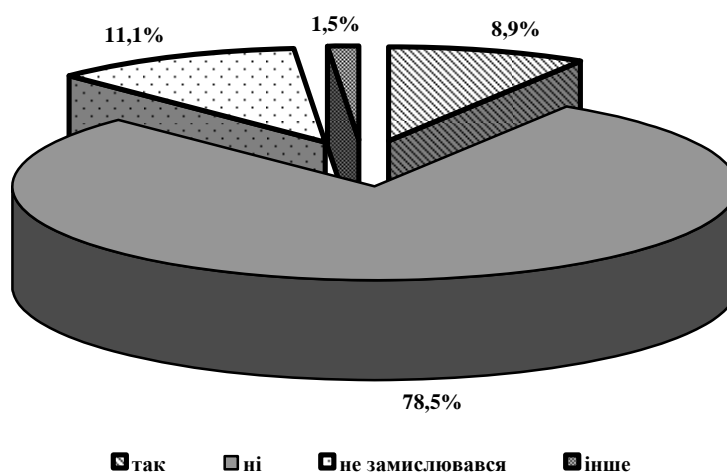


Рис. 1. Результати оцінки респондентами якості питної водопровідної води

Питна водопровідна вода найчастіше не відповідає вимогам споживачів – 34,3% за прис-

маком та 22,6% за запахом. При цьому респонденти незадоволені якістю питної води за

такими її органолептичними показниками, як кольоровість (19,3%) та каламутність (19,4%).

Серед опитуваних переважна більшість впевнена, що якість питної води впливає на здоров'я. 43,3% респондентів пов'язують виникнення захворювань в їхніх родинах саме зі споживанням неякісної питної води. Серед опитуваних, незалежно від статі та віку, переважають ті, хто впевнені в доцільності та ефективності доочищення питної води як головного заходу,

спрямованого на покращання її якості та збереження здоров'я. 92,4% респондентів вважають, що питну воду необхідно доочишувати і тільки 3,2% дотримуються думки, що цей захід є малоефективним, а тому й недоцільним (рис. 2). 66,7% жінок та 64% чоловіків на запитання «Чи вважаєте Ви, що доочищення є найкращим заходом для поліпшення якості питної води?» - відповіли позитивно.

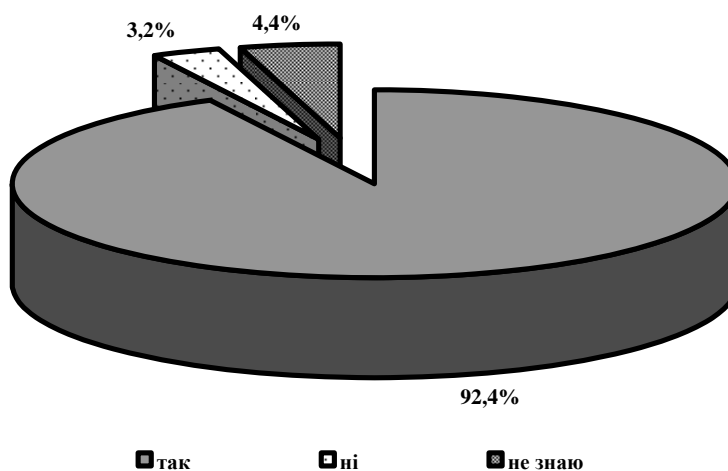


Рис. 2. Результати анкетування населення промислового міста з питання необхідності доочищення питної водопровідної води перед споживанням

41,1% респондентів переконані, що вдосконалення водопідготовки на водопровідних станціях є найкращим заходом для поліпшення якості питної водопровідної води, 29,9% впевнені в ефективності побутового фільтра, 26,4% вважають за доцільне використання колективних систем очистки.

Значна частина населення промислового міста щоденно для пиття та приготування їжі використовує доочищену воду. З них 27,6% надає перевагу фасованій доочищеній воді, 16,1% опитуваних користується доочищеною питною водою з пунктів розливу. Питома вага різних видів обробки питної води, які використовує населення сучасного промислового міста з метою поліпшення її якості, наведена на рис. 3. Досить поширеним заходом поліпшення якості питної води серед місцевого населення є її кип'ятіння перед споживанням (19,5%); 6,3% споживає воду з бювета. Однак 5,7% респондентів споживають воду без попередньої обробки. Результати прове-

деного опитування свідчать, що 4,5% респондентів для доочищення використовують внутрішньобудинкові фільтри, 20,3% - місцеві (побутові) фільтри.

Слід відзначити, що жінки частіше (28,9%), ніж чоловіки (24,1%) для пиття та інших потреб обирають фасовану доочищену воду. Серед тих, хто обирає доочищену воду, переважають жінки віком від 18 до 45 років з вищою та середньою спеціальною освітою. Водночас, серед чоловіків достовірно ($p < 0,05$) більший відсоток тих, хто вважає за краще перед споживанням воду кип'ятити, та тих, хто споживає її без попередньої обробки.

На питання «Чи відповідає сьогодні доочищена питна вода вимогам споживача?» 18,1% респондентів відповіли, що їх повністю влаштовує якість води доочищеної, 40,6% відзначили, що їх влаштовує якість доочищеної води за окремими показниками.

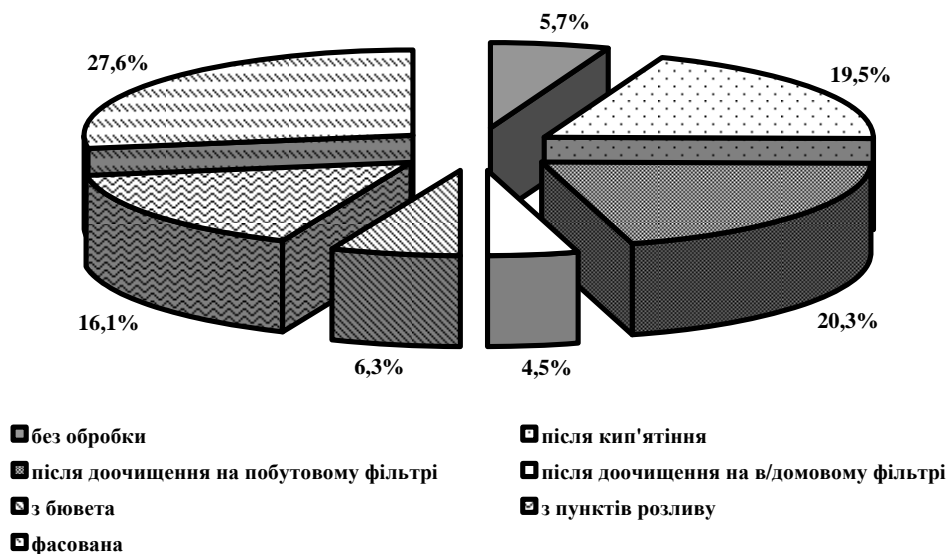


Рис. 3. Питова вага різних видів обробки питної води, які використовує міське населення з метою поліпшення її якості

ПІДСУМОК

На основі наведеної характеристики споживання питної води населенням м. Дніпропетровська за віковими, гендерними, соціальними ознаками визначена необхідність у доочищенні питної водопровідної води в умовах промислового регіону та методи доочищення питної води, які найчастіше використовуються міським населенням з метою покращання її якості.

Встановлено, що певна частина населення (5,7%), переважно особи середнього віку з середньою освітою, споживає водопровідну воду без попередньої обробки чи обмежується кип'ятінням її перед споживанням (6,3%), не усвідомлюючи при цьому, якої шкоди це може завдати здоров'ю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – Санкт-Петербург: СПб. Питер, 2001. – 656 с.
2. Гігієнічні проблеми питного водопостачання Луганської області / В.В. Жданов, Н.В. Качур, Н.В. Горишня, Концесвітня Г.В. [та ін.] // Зб. тез доп. наук.–практ. конф. “Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (десяті марзєєвські читання)”, 9-10 жовтня 2014 р. – К., 2014. – Вип. 14. – С. 26-30.
3. Гончарук В.В. Новая концепция обеспечения населения качественной питьевой водой / В.В. Гончарук // Химия и технология воды. – 2008. – Т. 30, № 3. – С. 239-252.
4. Липовецька О.Б. Результати анкетного опитування населення України щодо якості водопровідної питної води та доцільності її доочищення / О.Б. Липовецька // Зб. тез доп. наук.–практ. конф. “Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (десяті марзєєвські читання)”, 9-10 жовтня 2014 р. – К., 2014. – Вип. 14. – С. 39-41.
5. Тернавська О.І. До питання водозабезпеченості та водопостачання деяких регіонів України та показників якості води / О.І. Тернавська, М.В. Бугас, С.М. Заблоцький // Матеріали III Междунар. науч.-практ. конф. “Вода, екологія, общество”. – 2010. – С. 72 – 74.
6. Anadu E.C. Risk perception and bottled water use / E.C. Anadu, A.K. Harding // J. Amer. Water Works Assoc. – 2000. – Vol. 92. – P. 82-92.
7. Gleick P.H. The myth and reality of bottled water. In The World's Water: The Biennial Report on Freshwater Resources 2004–2005. – Washington: Island Press, 2004.
8. Opel A. Constructing purity: Bottled water and the commodification of nature / A. Opel // J. Amer. Culture. – 1999. – Vol. 22. – P. 67-76.
9. The U.S. EPA groups the fifty states into 10 regions based on geography and regional conditions. Available online: <http://www.epa.gov/ow/region.html> (accessed on 28 September 2010).

REFERENCES

1. Borovykov V. [Art of analysis of data on the computer. For professionals]. 2001;656. Russian.
2. Zhdanov VV. [Hygienic problems of provision with drinking water in Lugansk in area]. 2014;26-30. Ukraine.
3. Goncharuk VV. [New Concept of Provision of population with qualitative water]. 2008;30(3):239-52. Ukraine.
4. Lipovetsky OB. [The results of a questionnaire survey of the population of Ukraine on the quality of tap water and appropriateness refining]. 2014;39-41. Ukraine.
5. Ternavska AI. [On the question of provision with water and water supply in some regions of Ukraine and water quality parameters]. 2010;72-74. Ukraine.
6. Anadu EC, Harding AK. Risk perception and bottled water use. J. Amer. Water Works Assoc. 2000;92:82-92.
7. Gleick PH. The myth and reality of bottled water. In The World's Water: The Biennial Report on Freshwater Resources 2004–2005, Island Press: Washington, DC, USA; 2004.
8. Opel A. Constructing purity: Bottled water and the commodification of nature. J. Am. Culture 1999;22:67-76.
9. The U.S. EPA groups the fifty states into 10 regions based on geography and regional conditions. Available online: <http://www.epa.gov/ow/region.html> (accessed on 28 September 2010).

Стаття надійшла до редакції
03.11.2014



УДК 504.45+613.3](477.74)

*Л.Й. Ковальчук*¹,
*А.В. Мокієнко*²

**ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ВОДНИХ
ОБ'ЄКТІВ У МІСЦЯХ ВОДОКОРИСТУВАННЯ
НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНСЬКОГО ПРИДУНАВ'Я**

*Одеський національний медичний університет*¹
пров. Валіховський, 2, Одеса, 65000, Україна

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

*Міністерства охорони здоров'я України*²

вул. Канатна, 92, Одеса, 65039, Україна

*Odessa National Medical University*¹

Valihovskyy lane, 2, Odesa, 65000, Ukraine

e-mail: linakovalchuk@i.ua

*State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport
of Health Ministry of Ukraine*²

Kanatnaya str., 92, Odesa, 65039, Ukraine

e-mail: mokienko56@mail.ru

Ключові слова: *вода, водні об'єкти, Українське Придунав'я, гігієнічна оцінка*
Key words: *water, aqueous objects, Ukrainian Danube region, hygienic estimation*

Реферат. Гигиеническая оценка состояния водных объектов в местах водопользования населения Украинского Придунавья. Ковальчук Л.И., Мокієнко А.В. Данные литературы и результаты мониторинга воды водных объектов Украинского Придунавья по санитарно-микробиологическим, физико-химическим и санитарно-химическим показателям свидетельствуют о неблагоприятных изменениях их состояния, особенно при сравнении качества воды р. Дунай и воды придунайских озер (Кагул, Кугурлуй, Ялуг, Катлабуг, Китай) и озера Сасык. Подтверждением антропогенности источников загрязнения данных водных объектов

являються високі цифри неорганічного азота, що сприяє евтрофікації водоемів і деградації існуючих екосистем. Це можна розглядати як персистенцію загрози ускладнення санітарно-епідеміологічної ситуації. Слід вважати необхідним проведення углибоного моніторингу якості води поверхневих водоемів регіону з метою виявлення ознак антропогенного забруднення хімічного (пестициди, нафтопродукти, феноли, стійкі органічні забруднювачі) і біологічного (умовно-патогенна і патогенна мікрофлора) походження.

Abstract. Hygienic estimation of aqueous objects state in places of water use by population of Ukrainian Danube region. Kovalchuk L.J., Mokiienko A.V. *The literature data and results of monitoring of the aqueous objects of Ukrainian Danube region on sanitary-microbiological, physical and chemical and sanitary-chemical indicators testify to adverse changes of their condition, especially in comparison with quality of the Danube water and the waters of the Danube lakes (Kagul, Kugurlyi, Yalpug, Katlabug, Kitay) and the lake Sasyk. High levels of inorganic nitrogen which strengthens eutrophication of reservoirs and degradation of the existing ecosystems are confirmation of antropogenicity of the pollutant sources. This may be considered as persistency of threat to sanitary-and-epidemiologic situation. It is necessary to carry out profound monitoring of water quality of the superficial reservoirs in the mentioned region to reveal anthropogenous pollution of chemical (pesticides, oil products, phenols, stable organic pollutants) and biological (conditional-pathogenic and pathogenic microflora) substances.*

Стан водного господарства є однією з найгостріших проблем соціально-економічного розвитку Українського Придунав'я. Якість води в Дунаї під впливом забруднення (переважно з інших країн Європи) потребує відповідної регламентації, моніторингу та контролю на рівні міжнародного співробітництва. Це повною мірою стосується придунайських озер (Кагул, Кугурлуй, Ялпуг, Катлабуг, Китай), гідрологічний зв'язок яких з Дунаєм порушений. Ці водні об'єкти не мають захисних водоохоронних смуг і потерпають від зростаючого антропогенного навантаження [6]. У результаті досліджень, виконаних в рамках проекту ТАСІС (2001-2002 рр.), обґрунтована необхідність радикальної зміни режимів водообміну озер з Дунаєм для мінімізації подальшого погіршення якості озерних вод [8, 9].

Слід зазначити обмеженість даних літератури щодо якості води р. Дунай та придунайських озер, які розташовані на півдні Одеської області (Ізмаїльський, Болградський, Кілійський, Ренійський, Татарбунарський райони). Тому мета цієї роботи полягала в аналізі даних літератури та гігієнічній оцінці стану водних об'єктів у місцях водокористування населення Українського Придунав'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Як матеріали використана звітна документація (форма 18) Одеської державної санітарно-епідеміологічної служби за 2009-2013 рр. та результати досліджень якості води поверхневих водоемів, які проведені у санітарно-хімічних лабораторіях районних санітарно-епідеміологічних станцій м. Ізмаїл, Ізмаїльського, Кілійського, Ренійського, Болградського та Татарбунарського районів Одеської області впродовж 2009-2013 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для стоку Дунаю є характерним інтенсивне фекальне забруднення. Це підтверджують результати досліджень мікробіологічного (фекального - *E. coli* та ентерококи) забруднення Дунаю у 31 точці відбору (22 точки безпосередньо на Дунаї, 9 – у притоках) у Німеччині, Австрії, Угорщині, Сербії, Румунії. Стан забруднення класифіковано як критичний, сильно або надмірно забруднений. Найбільш високі рівні забруднення знайдені у Дунаї між Будапештом і Белградом [7].

Масове розмноження синьо-зелених водоростей в оз. Сасик є важливим фактором, що визначає розвиток і розподіл бактерій в озерній воді. При великій кількості фітопланктону на ділянках, де концентруються нагонні маси синьо-зелених водоростей, слід очікувати максимального розвитку бактерій, у тому числі й бактерій групи кишкової палички, умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів і, насамперед, легіонел. Не виключене і формування стійкого вогнища холери, оскільки періодично в морській воді виявляються НАГ - вібріони, а також природноосередкових зоонозних інфекцій – туляремії і лептоспірозу [4].

За даними санепідемстанції Татарбунарського району, на які посилається автор [4], вода водоймища не відповідає вимогам СанПіН № 4030-88 [5] за показниками: загальної мінералізації (в 1,5-4,5 рази вище норми), вмісту хлоридів (в 1,5- 2,0 рази), колі-індексу (в 230 - 2400 разів).

Лабораторія Дунайського басейнового управління водних ресурсів (ЛДБУВР) здійснює моніторинг стану поверхневих вод на їх відповідність чинним вимогам [2, 3].

У 2013 р. встановлено, що за рівнем забрудненості п'ять водних об'єктів: р. Дунай, озера

Ялпуг-Кугурлуй, Кагул, Катлабух, р. Ялпуг – можна віднести до категорії «слабко забруднених», сім водних об'єктів: оз. Китай, малі річки Карасулак, Єніка, Ташбунар, М. Катлабух, В. Катлабух, Аліяга – до категорії «помірно забруднені». Найгірша якість води спостерігалась у р. Киргиз-Китай у транскордонному пункті спостереження на кордоні з Молдовою.

За роки спостережень були неодноразово зафіксовані скиди забруднюючих речовин зі сторони Молдови. Проте, за даними ЛДБУВР, транскордонне забруднення з Молдавської території продовжується та посилюється.

Якість води в р. Дунай, озерах Ялпуг-Кугурлуй та Кагул за вмістом розчинених органічних сполук (ХСК, БСК), марганцю, фенолів частково або повністю не відповідає нормативам якості води за СанПіН 4630-88 [5].

Головною проблемою озер Катлабух, Китай та всіх малих річок є не тільки високий рівень мінералізації води (перевищення допустимої величини до 7 раз), а й надмірне забруднення органічними речовинами (перевищення нормативів якості води до 10 раз).

Для покращання стану поверхневих водних об'єктів у зоні діяльності ДБУВР необхідно враховувати та зменшувати всі існуючі антропогенні та природні фактори та ризики погіршення якості вод.

погенні та природні фактори та ризики погіршення якості вод.

Результати моніторингу стану водних об'єктів Українського Придунав'я у місцях водокористування населення у 2009-2013 рр. показали таке.

Констатовано високі відсотки невідповідності якості води за санітарно-мікробіологічними показниками всіх водних об'єктів 1 та 2 категорії. Найбільш загрозлива ситуація склалася в м. Ізмаїл, Кілійському, Ренійському та Татарбунарському районах, де відсоток невідповідності коливався від 13,6 % для водойм 1 категорії (Кілійський район, 2012 р.) та 14,7% для водойм 2 категорії (Ренійський район, 2013 р.) до 100 % для водойм 1 категорії (м. Ізмаїл, 2009-2011 рр.). При цьому, за індексом ЛКП, який є критерієм свіжого фекального забруднення, невідповідність констатовано у 100% наднормативних проб в Ізмаїлі (2009-2011 рр.), Ренійському та Татарбунарському районах (2009-2013 рр.), Кілійському районі (2011-2013 рр.). Якщо ж порівнювати ці показники сумарно по всіх районах з даними по області (рис. 1-4), з'ясується, що питома вага зразків, які не відповідають нормативним вимогам, є досить значною, особливо стосовно водойм 1 категорії.

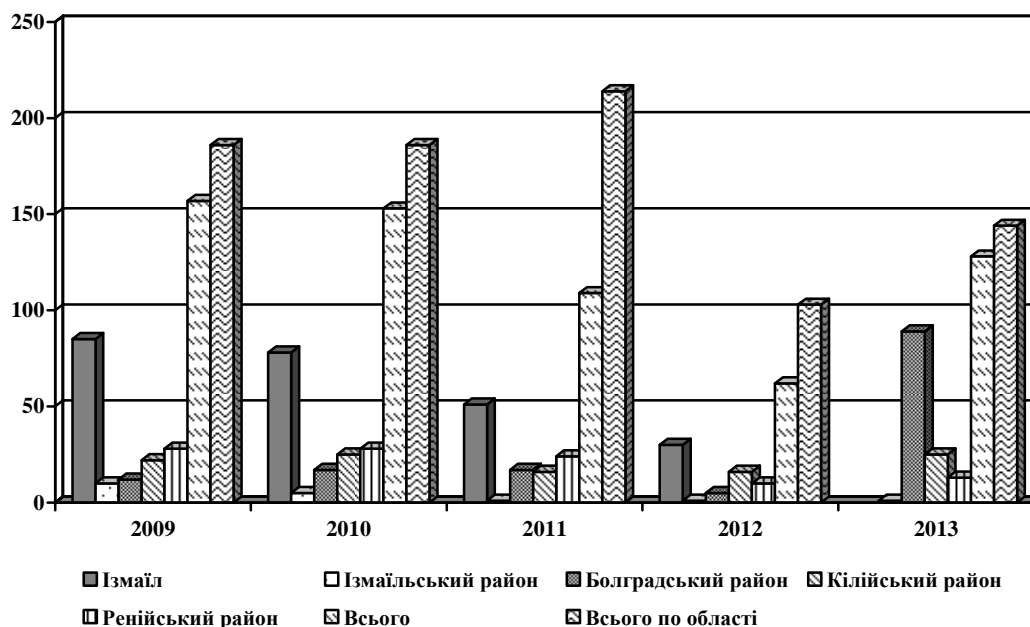


Рис. 1. Порівняльна характеристика невідповідності (кількість зразків) якості нормативним вимогам за санітарно-мікробіологічними показниками води водойм 1 категорії (ріки, канали) Українського Придунав'я у місцях водокористування населення за даними моніторингу 2009-2013 рр.

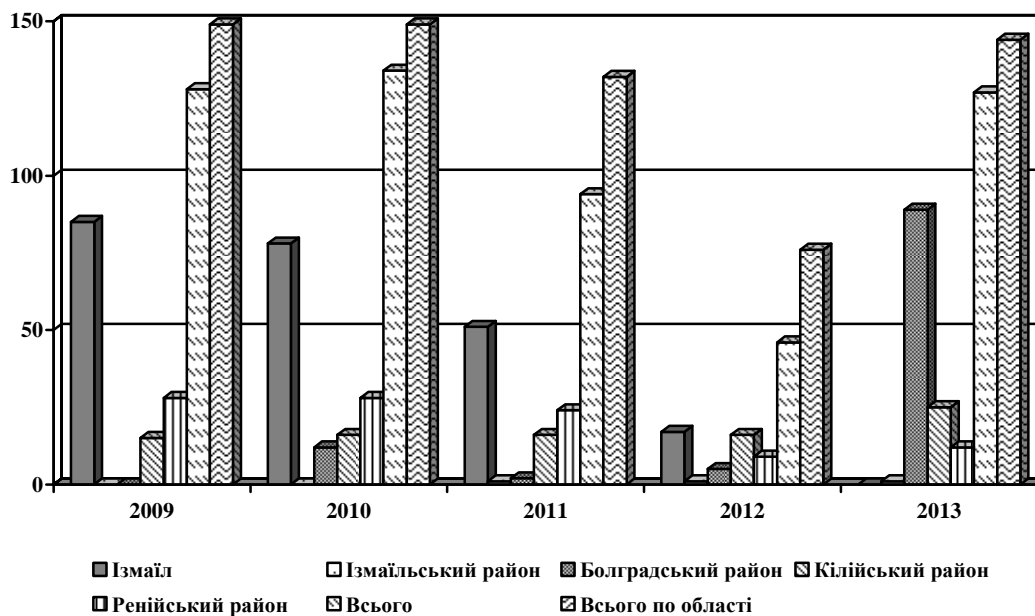


Рис. 2. Порівняльна характеристика невідповідності (кількість зразків) якості нормативним вимогам за індексом ЛКП води водойм 1 категорії (ріки, канали) Українського Придунав'я у місцях водокористування населення за даними моніторингу 2009-2013 рр.

Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень, які оцінювали на відповідність вимогам чинних нормативних документів СанПіН № 4630-88 [5] та ДСТУ 4808:2007 [1], показують таке: у цілому вода р. Дунай впродовж всього періоду досліджень у всіх точках відбору за основними фізико-хімічними показниками відповідала чинним вимогам ДСТУ

4808:2007 до джерел 1-2 класу якості [1], за винятком рН (1-3), оскільки цей показник суттєво коливався від 6,45 до 8,20 (м. Ізмаїл), 6,78-8,17 (м. Рені), 7,5-8,37 (м. Кілія), 6,98-9,19 (м. Вилкове). Що стосується вимог СанПіН № 4630-88 [5], відзначається повна відповідність, за винятком прозорості для досить великої частини зразків.

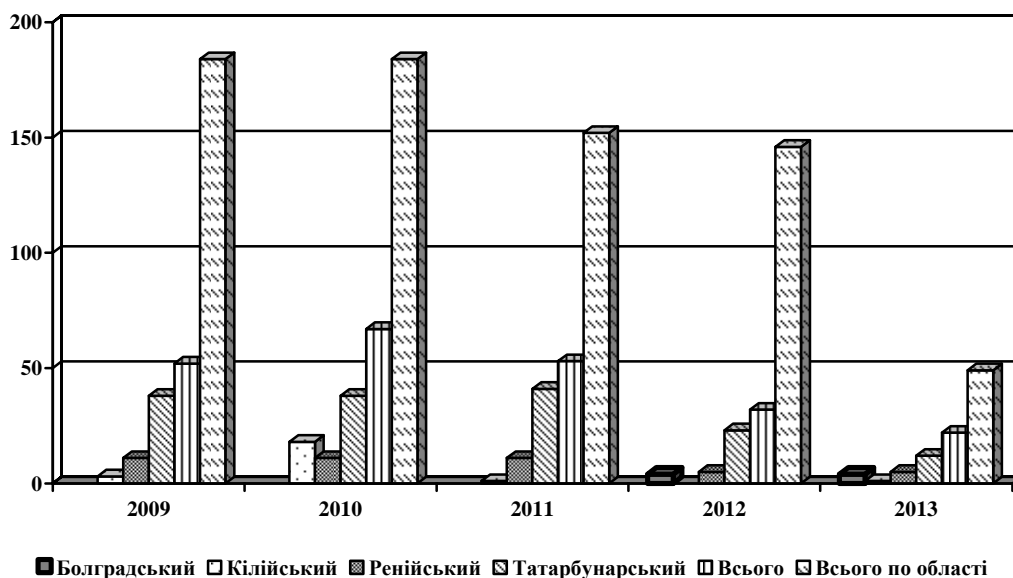


Рис. 3. Порівняльна характеристика невідповідності (кількість зразків) якості нормативним вимогам за санітарно-мікробіологічними показниками води водойм 2 категорії (озера, лимани) Українського Придунав'я у місцях водокористування населення за даними моніторингу 2009-2013 рр.

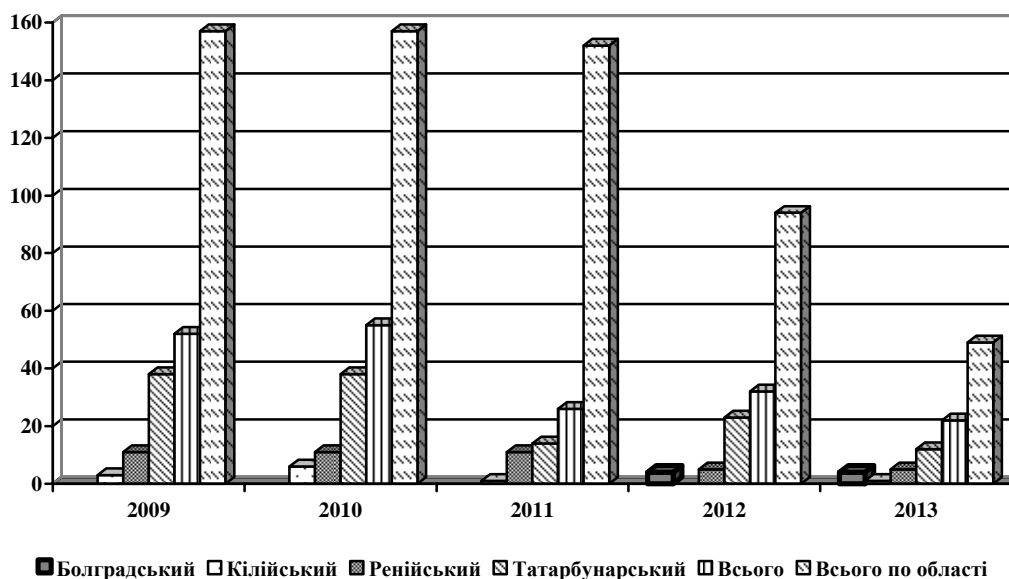


Рис. 4. Порівняльна характеристика невідповідності (кількість зразків) якості нормативним вимогам за індексом ЛКП води водойм 2 категорії (озера, лимани) Українського Придунав'я у місцях водокористування населення за даними моніторингу 2009-2013 рр.

Санітарно-хімічні показники для всіх чотирьох об'єктів суттєво не вирізнялися стосовно параметрів відповідності/невідповідності. За вмістом заліза, фтору, кремнію, кадмію, свинцю, цинку, хрому шестивалентного, марганцю, міді проби води р. Дунай у різні періоди моніторингу відносились до 1,2 класу якості [1] або відповідали нормативу [5]. Для нафтопродуктів є певні відмінності: якщо за СанПіН № 4630-88 [5] це відповідність, то за більш жорстким нормативом [1] – це 2,3 клас якості. Такі ж розбіжності нормування стосуються вмісту аміаку, нітритів та нітратів: якщо СанПіН № 4630-88 [5] такі значення трактував як відповідність вимогам, то більш жорсткий норматив [1] відносить ці води до 2,3 (аміак), 2-4 (нітрити), 4 (нітрати) класу якості.

За даними ЛДБУВР, середній вміст неорганічних сполук азоту у воді Дунаю на українській території становить 1,55 мг/дм³. Якщо ж порівняти їх з тими, які встановлені санепідсужбою, з'ясується: у м. Ізмаїл коливання становили (мг/дм³) від 6,346 до 15,011, у м. Рені – 4,14-11,747, у м. Кілія – 2,348-10,626, м. Вилкове – 2,488-7,346. Тобто, ці цифри перевищують перші у 4,1-9,7; 2,7-7,6; 1,5-6,8; 1,6-5,0 разів.

Якщо ж зважати на те, що надмірна евтрофікація водойм починається при вмісті у воді азоту в концентрації 0,2-0,3 мг/дм³, такі рівні

забруднення сполуками азоту слід розглядати як загрозові для р. Дунай у визначених точках відбору за період спостережень.

При аналізі результатів фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води із зрошувального каналу р. Дунай – оз. Сасик та в самому оз. Сасик привертає увагу різке погіршення якості води р. Дунай майже за всіма показниками. За СанПіН № 4630-88 [5] більшість проб не відповідає вимогам за показниками прозорості, хлоридів, сульфатів, натрію, сухого залишку. Якщо порівнювати (за ДСТУ 4808:2007) [1] ці дані із результатами оцінки дунайської води, з'ясується, що за кольоровістю якість погіршується від 2 до 2-4 класу; окиснюваністю – від 1,2 до 2,3; загальною жорсткістю – від 2 до 2-4; магнієм – від 2 до 3,4; хлоридами – від 1 до 1-4; сульфатами – від 1,2 до 2-4; сухим залишком – від 1 до 4; рН – від 1-3 до 3 класу якості. Наприклад, концентрації хлоридів у зразках води, які відібрано в каналі, порівняно зі зразками дунайської води, стрімко збільшується від 28,42 до 468,0 і від 21,25 до 1133 мг/дм³, тобто в 16,7 та 54 рази відповідно. Порівняння показника сухого залишку дунайської води та води оз. Сасик (рис. 5) свідчить про його різке підвищення. Це ж характерно для показника перманганатної окиснюваності (рис. 6), яка для зазначених зразків підвищується в 1,2-4,7 разу.

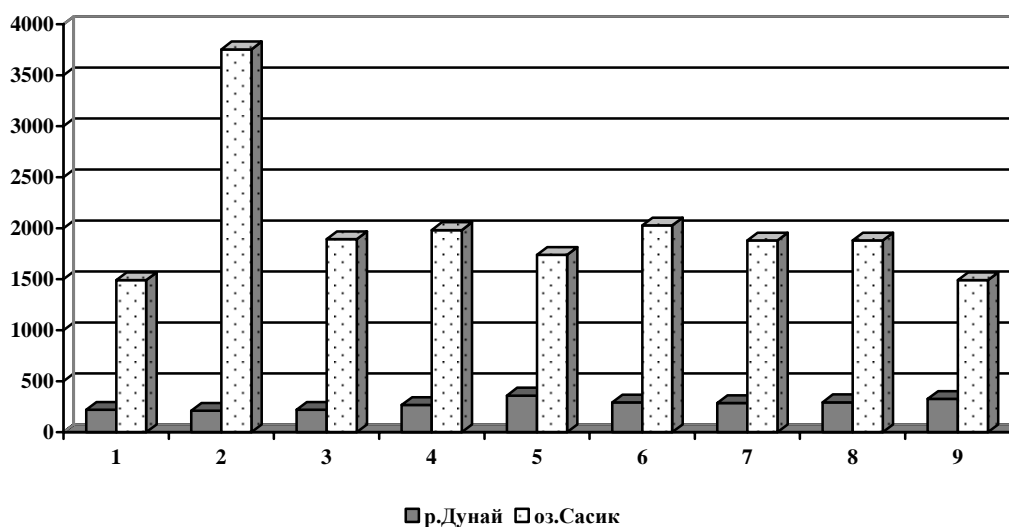


Рис. 5. Порівняння показника сухого залишку (мг/дм³) дунайської води та води оз. Сасик (1-9 – номери зразків)

Різде погіршення якості дунайської води протягом транспортування каналом та в самому оз. Сасик демонструється також при порівнянні показника кольоровості (рис. 7).

В оз. Сасик спостерігається тенденція до збереження підвищеного вмісту неорганічних

сполук азоту у воді Дунаю (2,63-10,63 мг/дм³), які перевищують середньостатистичний рівень у 1,7-6,9 разу. Будь-якого погіршення стану цього озера за санітарно-хімічними показниками не констатовано.

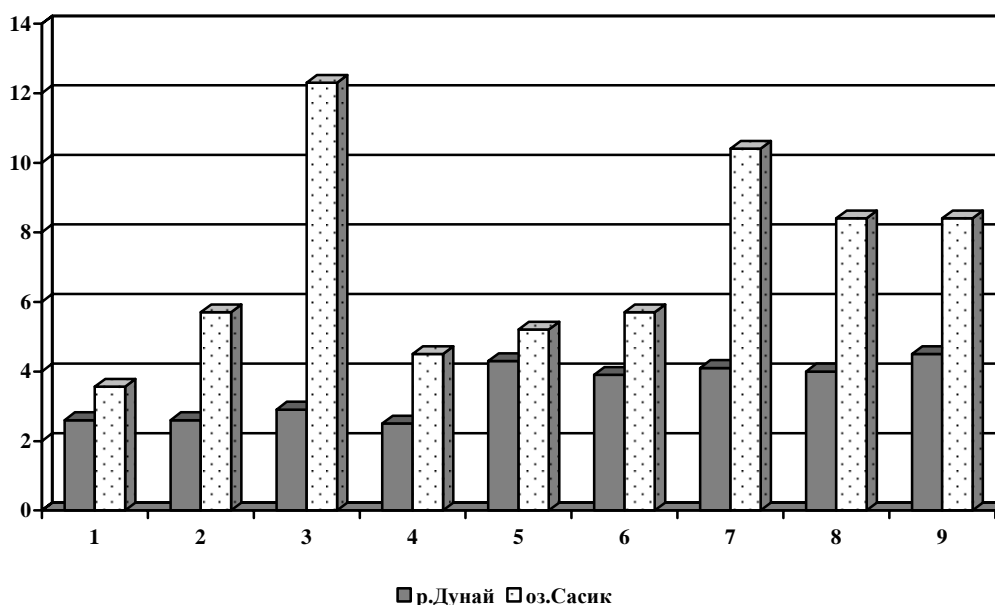


Рис. 6. Порівняння показника перманганатної окиснюваності (мгО/дм³) дунайської води та води оз. Сасик (1-9 – номери зразків)

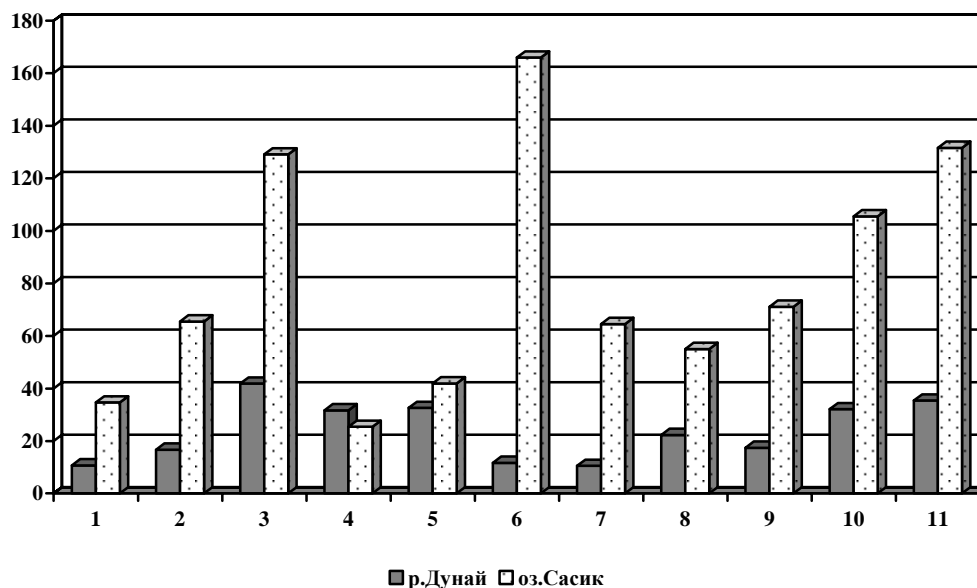


Рис. 7. Порівняння показника кольоровості (градуси) дунайської води та води оз. Сасик (1-11 – номери зразків)

Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води озер Китай, Кагул, Ялпуг, Катлабух показують таке. Перш за все, привертає увагу стан якості озер Китай та Катлабух. В оз. Китай спостерігається висока кольоровість 108,62, 128,7 (у середньому 118,65), яка у 5,2 разу перевищує середньостатистичний показник (22,8) для зразків води зі зрошувального каналу р. Дунай-оз. Сасик, оз. Сасик.

Продовження порівняння фізико-хімічного стану дунайської води і води оз. Катлабух та оз. Китай показує таке: за показниками окиснюваності, лужності, загальної жорсткості, а також кальцію, магнію, хлоридів, сульфатів, бікарбонатів, натрію, сухого залишку (рис. 8) їх рівень у воді названих озер перевищує рівні в дунайській воді у 3,7 і 4,1; 2,2 і 1,7; 4,2 і 9,3; 1,5 і 2,9; 9,8 і 22,7; 17,3 і 31,4; 21 і 48,5; 18,8 і 1,5; 28 і 59,6; 4 і 4,3; 8,9 і 17,6 разу відповідно.

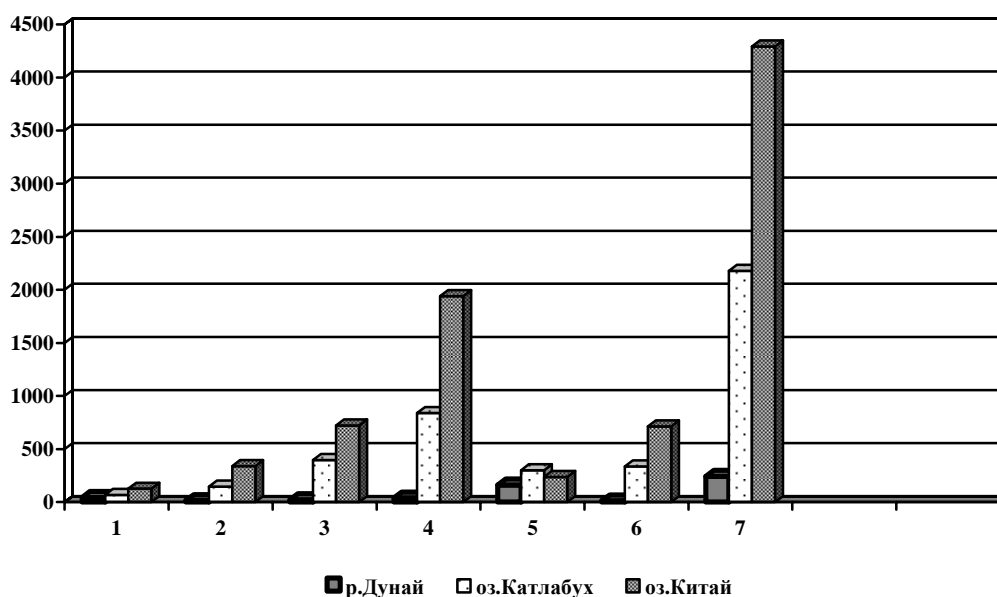


Рис. 8. Порівняння показників сухого залишку (мг/дм³) та макрокомпонентного складу (мг/дм³) води р. Дунай, оз. Катлабух та оз. Китай (1 – кальцій, 2 – магній, 3 – хлориди, 4 – сульфати, 5 – бікарбонати, 6 – натрій, 7 – сухий залишок) (1-7 – номери зразків)

Для санітарно-хімічних показників слід зазначити високі цифри неорганічного азоту у воді оз. Китай 18,522 та 10,499, які перевищують середньостатистичний рівень у 11,9-6,8 разу. Це підтверджують дані ЛБУВР за 2012 р., які свідчать про те, що цей об'єкт тоді знаходився у найгіршому стані, порівняно з останніми, і належав до категорії «брудних».

ВИСНОВКИ

1. Дані літератури і результати моніторингу води водних об'єктів Українського Придунав'я за санітарно-мікробіологічними, фізико-хімічними та санітарно-хімічними показниками свідчать про несприятливі зміни їх стану, особливо при порівнянні якості води р. Дунай і води приду-

найських озер (Кагул, Кугурлуй, Ялпуг, Катлабуг, Китай) та оз. Сасик.

2. Підтвердженням антропогенності джерел забруднення цих водних об'єктів є високі цифри неорганічного азоту, що сприяє евтрофікації водойм та деградації існуючих екосистем. Це можна розглядати як персистенцію загрози ускладнення санітарно-епідеміологічної ситуації.

3. Слід вважати за необхідне проведення поглибленого моніторингу якості води поверхневих водойм регіону з метою виявлення ознак антропогенного забруднення хімічного (пестициди, нафтопродукти, феноли, стійкі органічні забруднювачі) та біологічного (умовно-патогенна та патогенна мікрофлора) походження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання: ДСТУ 4808-2007. - К.: Держспоживстандарт України, 2007. - [Чинний від 01.01.2009]. - 36 с.

2. Керівні нормативні документи (КНД 211.1.1.106-2003) «Організація та здійснення спостережень за забрудненням поверхневих вод (в системі Мінекоресурсів)» / В.П. Білогуров, В.Ю. Бакланова, С.О. Діяконова. — К.: Мінекоресурсів, 2003. — 70 с.

3. Методика екологічної оцінки якості поверхневих вод за відповідними категоріями / В.Д. Романенко, В.М. Жукинський, О.П. Оксіюк [та ін.]. - К.: Символ-Т, 1998.- 28 с.

4. Русев И. Прорыв Сасыкской блокады: тернистый путь возрождения жемчужины причерноморья / И. Русев. - Одесса: Астропринт, 2001. - 464 с.

5. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 - 88. - М.: МЗ СССР, 1988. - 69 с.

6. Українське Придунав'я: проблеми і перспективи розвитку у контексті міжнародного співробітництва / О.Г. Топчієв, Л.П. Платонова, А.М.Шашеро [та ін.] // Вісник ОНУ. - 2003. - Т. 8, вип. 11. - С. 18-28.

7. Microbiological water quality and DNA-based quantitative microbial source tracking / A.K.T. Kirschner, G.G. Kavka, B. Velimirov [et al.] // Joint Danube Survey 2 Final Report Published by: ICPDR - International Commission for the Protection of the Danube River. - 2008. - 242 p.

8. TACIS Project WW/SCRE1/No1 Lower Danube Lakes, Ukraine Sustainable Restoration and protection of Habitats and Ecosystems. Fish kills in the Lower Danube Delta Lake. Final report. - 2002.- 58 p.

9. Tserkovna V. The "Lower Danube" Euroregion as a Form of Cross-Border Cooperation / V. Tserkovna // JDSR. - 2004. - Vol. 3, N 2. - p. 161 - 168.

REFERENCES

1. Sources of the Centralized Drinking Water Supply. Hygienic and Ecological Requirements as to the Quality of Water and the Rules for Its Samplings: State Standards 4808-2007. Kiev: State Standard of Ukraine, 2007;36. Ukrainian.

2. Regulatory Documents (RD 211.1.1.106-2003) «Organization and Realization of the Supervision for the Pollution of the Superficial Waters». Kiev: Mineconom-resourees, 2003;70. Ukrainian.

3. Methods of Ecological Estimation of the Quality of the Superficial Waters according to Different Categories. Kiev: Symbol. 1998;28. Ukrainian.

4. Rusyev I. [The Rupture of Sasyk's Blockade: Thorny Path of the Pearl of the Black Sea Region]. Odessa: ASTROPRINT, 2001;464. Russian.

5. Sanitary Rules and Norms of the Superficial Waters Protection from Pollution. Sanitary Rules and Norms N 4630-88. Moscow: Ministry of Health Care Of the USSR, 1988;69. Russian.

6. Topchiyev OG, Platonova LP, Sashero AM, et al. [Ukrainian Danube Region: Problems and Perspectives in the Context of the Development of the International Collaboration]. Herald of the Odessa National University. 2003;8:18-28. Russian.

7. Kirschner KT, Kavka GG, Velimirov B. Microbiological water quality and DNA-based quantitative microbial source tracking. Joint Danube Survey 2 Final Report Published by: ICPDR. International Commission for the Protection of the Danube River. 2008;242.

8. TACIS Project WW/SCRE1/No1 Lower Danube Lakes, Ukraine Sustainable Restoration and protection of Habitats and Ecosystems. Fish kills in the Lower Danube Delta Lake. Final report. 2002;58.

9. Tserkovna V. [The "Lower Danube" Euroregion as a Form of Cross-Border Cooperation]. JDSR. 2004;3:161-168.

Стаття надійшла до редакції
03.11.2014

УДК 616-085(092) ДЗЯК Г.В.

**АКАДЕМІКУ НАМН УКРАЇНИ,
РЕКТОРУ ДЗ «ДМА МОЗ УКРАЇНИ»
ГЕОРГІЮ ВІКТОРОВИЧУ ДЗЯКУ – 70 РОКІВ**

20 березня 2015 року виповнюється 70 років від Дня народження видатного вченого, провідного кардіолога України, академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора, ректора Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Георгія Вікторовича Дзяка.

Георгій Вікторович – заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії України, дійсний член Академії медичних наук України (з 1997 року), дійсний член Нью-Йоркської академії наук (з 1995 року), почесний член Української федерації вчених, член Європейського кардіологічного товариства, дійсний член Петровської академії наук і мистецтв Росії (з 1998 року), член Академії медицини Польщі (з 1998 року), голова проблемної комісії Міністерства охорони здоров'я та Національної академії медичних наук України «Кардіологія та ревматологія», заступник голови Асоціації терапевтів-кардіологів України, член Української асоціації ревматологів, член Ради науки та техніки при Кабінеті Міністрів України, голова експертної Ради Державної атестаційної комісії України, член Асоціації міжнародної професорської академії (1998 рік), член Української академії наук (2004 рік), заступник головного редактора видання «Український кардіологічний журнал», головний редактор журналу «Медичні перспективи».

У 1968 році Георгій Вікторович закінчив з відзнакою Дніпропетровський медичний інститут, де почалася його трудова та науково-дослідницька робота. У 1970 році він достроково захищає кандидатську дисертацію на тему: «Особенности внешнего дыхания и кардиогемо-



динамики у спортсменів-пловців, подводників и водолазов» та обіймає посаду асистента, а згодом – доцента на кафедрі факультетської терапії № 2. У 1980 році він захищає докторську дисертацію на тему: «Гипертрофия и дистрофия миокарда как следствие гиперфункции сердца». З 1981 року Георгій Вікторович очолює колектив кафедри госпітальної терапії № 2. У 1983 році йому присвоєно вчене звання професора.

Талановитого професора у 1987 році призначають проректором з навчальної роботи, а в 1996 році колектив академії обирає його ректором Дніпропетровської державної медичної академії, де він плідно працює і тепер.

Професор Георгій Вікторович Дзяк гармонійно уособлює якості досвідченого педагога, талановитого вченого, висококваліфікованого лікаря, авторитетного адміністратора, відомого організатора вітчизняної медичної освіти.

Основними напрямками наукових пошуків Г.В. Дзяка є кардіологія та ревматологія. Його наукові інтереси – це фундаментальні проблеми кардіології, серед яких надважливими є: діагностика та лікування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, порушень серцевого ритму. За його ініціативою керована ним кафедра працює на клінічних базах: «КЗ «Дніпропетровське КОШМД» ДОР» та «КЗ Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР», де втілюються в практику сучасні методи діагностики та лікування гострого коронарного синдрому та складних порушень ритму і провідності серця. На базі КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» ДОР» створено центр артеріальної

гіпертензії, на базі якого співробітниками кафедри виконуються сучасні наукові дослідження та надається допомога хворим. У наукових працях Г.В. Дзяка викладено основні положення діагностики й перебігу серцевої недостатності, встановлено особливості після-інфарктного ремоделювання міокарда лівого шлуночка, клініко-функціональні характеристики хворих на ішемічну хворобу серця після стентування, досліджено особливості функціонального стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, внутрішньосерцевої гемодинаміки при артеріальній гіпертензії, розроблено підходи до ведення та лікування аритмій, отримано результати про нові можливості проведення тривалої антикоагулянтної терапії для попередження ускладнень з використанням нових антикоагулянтних засобів. Сучасний розділ науково-дослідницької роботи заснований на використанні молекулярної генетики у хворих на артеріальну гіпертензію, порушення ритму з метою прогнозування клінічного перебігу, розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Під керівництвом Г.В. Дзяка продовжуються традиції наукової школи професора В.М. Дзяка щодо вивчення актуальних питань ревматології. Розробляються питання діагностики та лікування хворих на захворювання суглобів. Найбільша увага приділяється проблемам ревматоїдного артрити та остеоартрозу. Вивчається динаміка клініко-імунологічних показників під впливом сучасних медикаментозних, фізіотерапевтичних та санаторно-курортних факторів лікування. Велику увагу Георгій Вікторович приділяє втіленню досягнень сучасної ревматології в практику закладів охорони здоров'я. На базі клініки медичної академії та Дорожньої клінічної лікарні відкрито центри остеопорозу, де вирішуються питання діагностики та лікування цієї важливої міждисциплінарної проблеми. Співробітники ВНЗ брали участь у розвитку діагностичних та клінічних методик бальнеологічної лікарні «Солоний лиман».

Професор Г.В. Дзяк підготував велику кількість наукових працівників та практичних лікарів, які працюють в Україні та за її межами. Під його керівництвом виконано 58 кандидатських та 19 докторських дисертацій. Він є автором понад 600 наукових робіт, у тому числі 20 монографій, 2 підручників, 17 наукових посібників з діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань, ревматоїдного артрити, ревматизму, лікувальної

фізкультури та спортивної медицини, 18 винаходів та 23 патентів, 2 відкриттів.

Георгій Вікторович завжди сприяє розвитку прогресивних методів викладання. Вперше в Україні в ДМА введено ліцензований, професійно орієнтований державний іспит. Втілена рейтингова система оцінки знань студентів протягом всього часу навчання (кредитно-модульна система контролю знань). Розпочато викладання за новою спеціальністю – «Клінічна фармація».

Розширюються міжнародні зв'язки академії, збільшується кількість іноземних студентів, аспірантів, клінічних ординаторів, що привело до необхідності створення II міжнародного факультету для іноземних студентів.

За час роботи ректором Г.В. Дзяк приділяє велику увагу покращанню матеріально-технічної бази та зростанню рівня науково-педагогічного потенціалу ДМА, як одного з провідних ВНЗ України. Була розширена клінічна база ВНЗ за рахунок створення та приєднання нових клінічних баз, що дало нові можливості покращання всіх видів діяльності ВНЗ. Відкрито відокремлений заклад «Клініка медичної академії» при ДЗ «ДМА» та діагностичний центр ДМА.

Георгій Вікторович береже традиції навчального закладу, піклується про здоров'я співробітників. У складні економічні часи перебування Георгій Вікторович зміг зберегти табір праці та відпочинку для студентів і викладачів. До останнього часу працював профілакторій, де покращували здоров'я студенти, продовжуючи навчання. Кожного року організовується диспансеризація співробітників, підтримується робота профспілкової організації. З особливою повагою Георгій Вікторович опікується ветеранською організацією ДЗ «ДМА».

Георгій Вікторович займає активну громадську позицію, опікується долею всієї країни, рідного регіону, є депутатом Дніпропетровської міської ради. За великі заслуги в суспільній діяльності він нагороджений відзнакою голови Обласної державної адміністрації «За розвиток регіону», пам'ятною медаллю «За вірну службу рідному місту», відзнакою Президента України – орденом «За заслуги» III та II ступенів, Почесною грамотою Верховної Ради України, Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, медаллю «За заслуги в охороні здоров'я» академіка М.Д. Стражеско, золотою медаллю Альберта Швейцара за великі заслуги у справі гуманізму та медицини, орденом Святого Станіслава IV ступеня. Має нагороду міжнародного

відкриття Рейтингу популярності та якості «Золота фортуна». Почесний громадянин міста Дніпропетровська, депутат Дніпропетровської міської ради.

Зичимо Вам, вельмишановний Георгію Вікторовичу, подальшого творчого горіння, міцного здоров'я в ім'я вирішення відповідальних завдань, які ставить перед нами сьогодні.

- 1) *Ректорат Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»;*
- 2) *Колектив кафедри госпітальної терапії № 2;*
- 3) *Профком ДЗ «ДМА»;*
- 4) *Редакційна колегія журналу «Медичні перспективи»*

Стаття надійшла до редакції
04.01.2015



УДК 614. 2 ПИРОГОВ М.І.

Л.С. Семенова,
Ю.А. Корягін

ЗНАЧЕННЯ НАУКОВИХ ІДЕЙ М.І. ПИРОГОВА ДЛЯ СУЧАСНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра соціальної медицини, організації та управління охорони здоров'я
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
КЗ «Обласний Центр здоров'я»
пр. Кірова, 14, Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
Health Centre of Dnepropetrovsk region
Kirova Str., 14, Dnepropetrovsk, 49000 Ukraine
e-mail: lusiema@rambler.ru

Ключові слова: М.І. Пирогов, адміністрація, організація охорони здоров'я, профілактика, статистика
Key words: N.I. Pirogov, administration, Public Health Organization, prophylaxis, statistics

Реферат. Значение научных идей Н.И. Пирогова для современной организации здравоохранения. Семенова Л.С., Корягин Ю.А. Эта статья о Николае Ивановиче Пирогове – хирурге и анатоме, выдающемся ученом и воспитателе, основателе полевой хирургии. Он первым изучил на практике военную хирургию и вопросы полевой медицинской администрации, он впервые использовал известную сортировку (раненые были распределены в соответствии с тяжестью повреждений). Н.И. Пирогов считал, что хорошо организованная сортировка на перевязочных пунктах и в передвижных военных госпиталях является главным оружием, чтобы обеспечить надлежащий уход и предупредить вредные последствия. Он организовывал обучение медицинских сестер для помощи раненым, опубликовал труд по проблемам педагогики, в котором предложил реформу образовательной системы. Автор статьи проанализировал труды Н.И. Пирогова и указал на их значение для современной социальной медицины организации здравоохранения.

Abstract. Significance of Pirogov's scientific ideas for modern organization of Public Health. Semenova L.S., Koryagin U.A. This article is about Nikolay Ivanovich Pirogov, a surgeon and anatomist, prominent scientist and educator, founder of field surgery. He was the first to learn field surgery and military administration in practice. He was the first to use famous triage (the wounded were sorted according to the severity of injuries). N.I.Pirogov considered that well organized triage at dressing stations and temporary military hospitals is the main tool to provide proper care and to prevent harmful consequences. He organized training of medical nurses to help the wounded. He also published the work on the problems of pedagogy in which he proposed reforms of education system. The authors of the article have analyzed N.I.Pirogov's works and showed their significance for modern social medicine and organization of Public Health.

У 2015 році виповнюється 205 років від дня народження всесвітньо відомого вченого-анатома, засновника військово-польової хірургії Миколи Івановича Пирогова. Класичні праці М.І. Пирогова досі цікавлять сучасних лікарів своїм багатством думок, детальним описом форм хвороб та досконалим організаційним досвідом.

У роботах М.І. Пирогова неодноразово вказується на те, що якість і своєчасність медичної допомоги, ефективність протиепідемічних заходів, успіх підготовки кадрів знаходяться в прямій залежності від організації медичного обслуговування. У своєму чудовому творі вчений писав: «Я убежден из опыта, что для достижения благих результатов в военно-полевых госпиталях необходима не столько научная хирургия и врачебное мастерство, сколько дельная и хорошо организованная администрация» [1].

Видатний клініцист підкреслював, що ніякі, навіть найвправніші операції й ефективні способи лікування, не дають результатів, якщо пораненим і хворим медична допомога буде надаватись несвоєчасно. «От администрации, а не от медицины зависит и то, чтобы всем раненым без изъятия и как можно скорее была подана первая помощь, не требующая отлагательства» [1]. Розвиваючи ці положення, великий хірург формує основні організаційні правила поведінки військового лікаря на перев'язочних пунктах: «Не приступать к операции тотчас при переноске раненых на эти пункты, не теряют времени на профилактические пособия, а главное – не допускать беспорядка в транспорте, не допускать толпиться здоровым, не допускать хаотического скучивания раненых и заняться неотлагательно их сортировкой» [1].

Великою заслугою М.І. Пирогова є розробка та впровадження медичного сортування поранених: «Я предложил всем врачам и фельдшерам, находящимся у меня на перевязочном пункте, с первого появления транспорта начинать раскладывать раненых так, чтобы трудные и требующие безотлагательной помощи отделены были тотчас от легко и смертельно раненых» [1].

Серед відомих двадцяти основ військово-польової хірургії, сформульованих М.І. Пироговим, положення про роль організації, сортування поранених увійшло в підручник з хірургії всього світу та займає одне з головних місць: «Сортировка именно тем и важна, что она служит к правильному распределению первой помощи и к предупреждению вредного скучения раненых различных категорий в одном и том же месте» [4].

Справжній прогрес в медицині вчений бачив у розвитку її профілактичного напрямку. Оздоровлення населення, ефективна боротьба з ранніми проявами захворювання можливі тільки при раціональному й енергійному застосуванні адміністративних і гігієнічних заходів: «...я верю в гигиену. Вот где заключается истинный прогресс нашей науки. Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с государственною, принесет несомненную пользу человечеству» [4].

Разом з тим М.І. Пирогов добре розумів залежність кінцевого результату поранень і захворювань від кваліфікації лікаря, його знань і досвіду, володіння оперативною технікою. Для швидшого одужання поранених, повернення їх до бойових дій Микола Іванович звертав увагу на необхідність кропіткого медичного догляду за хворими. Для цього він вперше став використовувати допомогу цивільного населення, а саме сестер милосердя: «Обязанности сестер на перевязочных пунктах были многосложны и важны по их последствиям для больных и в физическом, и в нравственных отношениях...» [4].

М.І. Пирогов один з перших клініцистів свого покоління зрозумів важливість використання статистичного методу при характеристиці



хірургічної діяльності й оцінці її результатів. Вчений широко використовував його для вирішення наукових та організаційних питань. Він не раз звертав увагу вчених і лікарів на необхідність використання санітарної статистики. Особливо широко М.І. Пирогов застосовував цей метод, створюючи роботи по військово-польовій хірургії.

Вчений стверджував, що достовірність статистичних даних залежить від числа спостережень і правильного їх групування: «...статистика – одно из надежнейших

средств, определяющих достоинство операции, только тогда сообщает нам верные результаты, когда она будет основана на многочисленных, строго анализированных и с точностью сгруппированных фактах» [3]. Розуміючи важливість використання статистичного методу в медицині, М.І. Пирогов запропонував готувати спеціальних лікарів-статистиків: «Если мы хотим решить с помощью статистики столетние вопросы полевой медицины, то для такого особенного, специального дела необходим и особенный институт специалистов...» [2]. Протягом всього життя М.І. Пирогов докладав зусилля до того, щоб створити для вищої і середньої школи такі умови, котрі суцільно сприяли б зростанню науки, культури та освіти. З метою покращання навчальної та виховної роботи серед молоді Микола Іванович пропонував розширювати пропаганду знань, надаючи важливого значення майстерності викладання: «Дар слова так же обнаруживает свое волшебное действие на учащихся путем изустного преподавания» [5].

Наукові ідеї М.І. Пирогова щодо медичного сортування поранених, диференційного надання медичної допомоги залежно від тяжкості захворювання і сьогодні є актуальними. Вони лежать в основі головних рис сучасної системи етапного лікування з евакуацією за призначенням. Крім того, його думки стали основою для розробки підходів до реформування охорони здоров'я. Вони полягають у такому:

1. Принцип маршрутизації чи принцип керування медичної допомоги полягає в тому, що пацієнт всі послуги отримує у свого сімейного лікаря чи за його направленням. Для отримання амбулаторної спеціалізованої чи стаціонарної допомоги необхідно направлення лікаря первинного рівня, який виявляє необхідність і вибирає місце і форму надання допомоги.

2. Принцип диференціації лікарень, виходячи з інтенсивності медичної допомоги в рамках госпітальних округів.

Таким чином, наукові ідеї М.І. Пирогова щодо реалізації медичної допомоги і сьогодні використовуються для вдосконалення медичного обслуговування населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогов Н.И. Начало общей военно-полевой хирургии / Н.И. Пирогов. – Ч. 1.– Л.: Медгиз, 1941. – 338 с.
2. Пирогов Н.И. Начало общей военно-полевой хирургии / Н.И. Пирогов.–Ч. 2.–Л.: Медгиз, 1941.– 572 с.
3. Пирогов Н.И. Отчет о путешествии по Кавказу / Н.И. Пирогов. – М.: Гос.издат., 1952. – 358 с.

4. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания / Н.И. Пирогов. – М.: Изд-во АН СССР, 1950. – 650 с.
5. Пирогов Н.И. Сочинения / Н.И. Пирогов. – Т. 2. – К.1: Изд. Пироговского т-ва, 1910.– 682 с.

REFERENCES

1. Pirogov NY. [Foundations of General Military Field Surgery]. P.1. L.: Medgiz, 1941;338. Russian.
2. Pirogov NY. [Foundations of General Military Field Surgery]. P.2. L.: Medgiz, 1941;572. Russian.
3. Pirogov NY. [Report about Caucasus journey]. M. Gos. Izd., 1952;358. Russian.

4. Pirogov NY. [Sevastopol letters and tales]. M.: Izd. AN USSR, 1950;650. Russian.
5. Pirogov NY. [Composition]. P. 2. K.: Izd. Pirogov`s society, 1910;682. Russian.

Стаття надійшла до редакції
23.09.2014



УДК 616-058 (092) ЛОГВИНЕНКО І.О.

Л.С. Семенова

**ЗГАДАЙМО ВЧИТЕЛЯ ТА КОЛЕГУ
ІВАНА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЛОГВИНЕНКА
(до 75-річчя від дня народження)**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра соціальної медицини, організації та управління охорони здоров'я
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Social Medicine, Public Health Organization and Management
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: lusiema@rambler.ru*

29 березня 2015 року виповнилося б 75 років від дня народження вченого, професора Івана Олександровича Логвиненка. Його дитинство і шкільні роки пройшли в передмісті Кривого Рогу. Ще в шкільні роки Іван Логвиненко відзначався допитливим розумом, навчався легко, хоч це й були тяжкі повоєнні роки.

У 1957 році він вступив до Дніпропетровського медичного інституту. Його життя у ВНЗ було насичене не тільки навчанням, але й активною громадською роботою.

Іван Логвиненко захоплювався науковими дослідженнями, був командиром будівельних загонів, старостою потоку, очолював академсектор, на громадських засадах працював на підготовчих курсах.

Після закінчення медичного інституту Іван Олександрович працював головним лікарем поліклініки Північного гірничо-збагачувального комбінату в м. Кривий Ріг, де розгорнув будівництво поліклініки. За три роки виросли корпуси нової, нині 7-ї міської лікарні Кривого Рогу.

З 1996 року Іван Олександрович почав працювати асистентом кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я під керівництвом професора Г.Ф. Ємельянової. З великим захопленням він навчав студентів не тільки своєму предмету, але й життю, спираючись на свій досвід роботи в практичній охороні здоров'я. Він завжди любив спілкування зі студентами, знав їх по іменах, міг дати кожному точну характеристику.



У 1973 році Іван Олександрович захистив кандидатську дисертацію, а в 1986 році – докторську дисертацію, у 1989 році був обраний завідуючим кафедрою. Наукові праці професора Логвиненка присвячені актуальним проблемам стану здоров'я населення, виявленню основних закономірностей його формування, якості медичної допомоги та пошуку нових форм організації спеціалізованої медичної допомоги міському та сільському населенню в умовах великого промислового регіону, організації управління первинною медико-санітарною допомогою, реабілітації хворих та інвалідів. Автор 5 монографій і понад 100 наукових праць, професор І.О. Логвиненко умів перспективно мислити, передбачати можливі результати, пріоритети та напрямки в охороні здоров'я.

У педагогічній діяльності Іван Олександрович чимало уваги приділяв удосконаленню навчального процесу.

Під керівництвом Івана Олександровича значно посилилась увага до індивідуального навчання студентів, особливо талановитих, до залучення їх до пошукових наукових досліджень, формування навичок організаторської діяльності, уміння оцінювати стан здоров'я населення із врахуванням впливаючих на нього факторів.

У 1993 році за ініціативою Івана Олександровича введено новий курс з економіки та управління охороною здоров'я.

До 70-річного ювілею кафедри під його керівництвом вийшов 1-й науковий збірник праць

кафедри «Актуальні проблеми соціальної медицини, організації охорони здоров'я та шляхи їх подальшого розвитку».

Учень видатного вченого, професора Г.Ф. Ємельянової, Іван Олександрович створив творчу обстановку на очолюваній кафедрі. Своїм особистим сумлінним прикладом він умів захопити співробітників до розв'язання складних завдань. «Атмосфера в колективі, – говорив він, – повинна навчати красі людських взаємин, культурі думок і вчинків». Він вважав, що виховання студентської молоді стає значно ефективнішим, якщо воно впливає не тільки на розум, але й формує високі професійні та моральні якості.

Професор І.О. Логвиненко завжди першим приходив на роботу, починав робочий день з прибирання кабінету. «Охайність, порядок та дисципліна повинні бути в усьому», – вважав

Іван Олександрович. Він був вимогливим не тільки до викладачів та студентів, але насамперед до себе. Йому була характерна самовідданість у роботі й саме цього він очікував від підлеглих.

Незважаючи на вимогливість у роботі, він був чуйною, уважною людиною, був ніби рідний батько для молодих колег та студентів, знав їх проблеми соціального та побутового характеру, часто зустрічався зі студентами в гуртожитку. Згораючи на роботі, він не завжди приділяв увагу собі та своєму здоров'ю.

Минуло 20 років з того часу, як зупинилося велике, гаряче серце Івана Олександровича Логвиненка, але й сьогодні ті, хто знав його, згадують його з теплом та вдячністю. Він назавжди залишиться у нашій пам'яті як блискучий педагог-наставник, принциповий колега та добра і чуйна людина.

Стаття надійшла до редакції
24.11.2014



УДК 616. 31 (092) ПАНЧОХА В.П

Є.Н. Дичко

**ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА
ВАСИЛЯ ПАВЛОВИЧА ПАНЧОХИ
(до 95 – річчя від дня народження)**

Одним із фундаторів стоматологічного факультету Дніпропетровської медичної академії та вітчизняної сучасної наукової та практичної стоматології став професор Василь Павлович Панчоха, якому в поточному році виповнюється 95 років. Він був засновником та науковим керівником виконання і впровадження нових прогресивних технологій, матеріалів, методик та конструкцій у надважливому розділі стоматології, яким є ортопедична стоматологія в масштабах Придніпровського регіону України та за її межами.



Підготовка та удосконалення кваліфікації фахівців з цієї професії стали високою метою життя Василя Павловича, з якого більшість років своєї діяльності він провів у Дніпропетровську. Створивши та керуючи кафедрою ортопедичної стоматології в медичній академії, професор В.П. Панчоха став визнаним вітчизняним вченим, педагогом та лікарем, який втілює визначний талант у медичній науці та практиці.

Народився Василь Павлович 21 лютого 1920 року в Барському районі на Вінниччині в багатодітній селянській сім'ї. Батько хлопця мав середню торгівельну освіту і працював на посаді голови споживспілки району, а мати була домогосподаркою. Василь охоче навчався в сільській школі району та виявляв хист до історії та літератури. По закінченню школи Василь Павлович продовжив навчання за бажаним медичним фахом у медичному училищі м. Проскурова (Хмельницька область), де в 1938 році отримав диплом фельдшера. З цього року він був призначений завідуючим хірургічного кабінету районної амбулаторії м. Берездов Кам'янець – Подільської області.

Через рік, у зв'язку з початком фінської війни В.П. Панчохи було мобілізовано до Червоної Армії як військового фельдшера медико-санітарного батальйону стрілецької дивізії. Почався складний та героїчний етап життя майбутнього

професора стоматології – активного учасника Фінської та Другої Світової війни. Майже 7 років життя та діяльності Василя Павловича було пов'язано зі службою в Червоній Армії. У складних умовах бойових дій Західного фронту воєнний фельдшер В.П. Панчоха проявив героїзм та хоробрість на передовій, захищаючи дорогу на Москву. Окрім надання медичної допомоги бійцям на полі бою, йому часто доводилось захищати себе та поранених солдатів зі зброєю в руках.

У складних умовах бойових дій, тримаючи

кругову оборону від фашистської навали, полк В.П. Панчохи попав в оточення і бійців захопив у полон ворог. Але з групою полонених йому вдалось очолити втечу до лісів Білорусії, де вони були зараховані до складу радянських партизанів. Із середини 1942 по зиму 1944 року В.П. Панчоха виконував бойові завдання партизанського загону на території Білорусії та Західної України, а після визволення рідних земель та приєднання загону до складу Радянської Армії В.П. Панчоха з військами звільняв Прусію, Польщу, Німеччину та Берлін від фашистів у складі 1-го Білоруського фронту.

Ще в роки партизанських походів Василь Павлович одружився з медсестрою загону Катериною Остапівною Матвійко, яка подарувала йому двох доньок – Галину та Наталію. Якщо старша донька пов'язала свою долю з інженерним фахом у системі Південного машинобудівного заводу, то молодша – доцент Н.П. Алексєєнко – визначний ортодонт, викладач кафедри дитячої стоматології рідної Дніпропетровської медичної академії.

За героїчні дії під час Другої Світової війни Вітчизна нагородила Василя Павловича двома орденами Червоної Зірки, двома орденами Вітчизняної війни II ступеня, медалями за взяття м.м. Кенігсбега і Берліна, За бойові заслуги,

Перемоги над Німеччиною та Партизану Вітчизняної війни II ступеня.

Після війни у вересні 1945 року подружжя Панчохи повернулося до м. Києва, а демобілізований воїн Василь Павлович став працювати в системі столичної швидкої медичної допомоги. Та бажання бути лікарем не покинуло молодого фельдшера і він вступає до Київського медичного стоматологічного інституту. Ще в студентські роки він захопився дослідницькою роботою і деякий час працював науковцем у відділі патофізіології Київського інституту переливання крові.

У 1953 році В.П. Панчосі запропонували посаду науковця відділу ортопедичної стоматології Одеського НДІ стоматології (зав. доц. Є.Б. Лемберг), де він працював до 1965 року і де виконав дисертаційне дослідження та отримав науковий ступінь кандидата медичних наук. У цей час ним здійснено декілька важливих наукових розробок з проблем складного зубощелепного протезування та шинування, що знайшло підтримку вітчизняних фахівців професорів О.І. Євдокимова та В.Ф. Рудько (м. Москва). А клініки хірургічної та ортопедичної стоматології країни стали використовувати авторський корегуючий апарат В.П. Панчохи, що прискорював терміни видужання при складних пошкодженнях щелепних кісток. Це підтвердило високий авторитет науковця серед стоматологічного товариства не лише в Україні, а і в межах усієї країни.

Минав час, і в 1963 році в одному з визнаних медичних ВНЗ – Дніпропетровському медичному інституті – був відкритий стоматологічний факультет, ініціатором створення якого став відомий вчений професор Є.С. Малевич. Він же очолив деканат факультету, а також першу профільну кафедру факультету – хірургічної стоматології. Євген Степанович запропонував талановитим молодим науковцям В.П. Панчосі (м. Одеса) та Г.І. Сироті (м. Харків) створити та очолити нові кафедри. У 1965 році В.П. Панчоха організував першу в Придніпровському регіоні кафедру ортопедичної стоматології, якою керував 27 років аж до 1992 року. Разом із своїми помічниками з м. Одеси кандидатом медичних наук ортодонтом О.М. Зошук та В.В. Каменєвим, які погодились на посаду асистента кафедри, була виконана масштабна організаційна, методична, виховна, наукова, консультативно-лікувальна та громадська робота. Створена оптимальна матеріально-технічна база, навчальні пропедевтичні та клінічні класи, власна технічна лабораторія для зуботехнічних робіт, а також проблемна наукова лабораторія з розборки нових

технологій та матеріалів для ортопедичної стоматології та зубного протезування, в тому числі з використанням високих вакуумо-плазменних технологій. Особливу увагу В.П. Панчоха приділяв формуванню викладацького складу кафедри, залучивши молодих талановитих лікарів, у тому числі Н.О. Негусторову, А.І. Замурейко, О.І. Харченко, М.К. Драгобецького, а через якийсь час випускників свого факультету П.Г. Герасимчука, Л.О. Зайцева, Е.М. Василенко, М.В. Ющенко до науково-педагогічної праці.

У 1973 році В.П. Панчоха успішно виконав та захистив докторську дисертацію з актуальної науково-практичної проблеми складного зубощелепного протезування. Разом з університетом та НДІ чорної металургії, провідними вченими м. Дніпропетровська та м. Кривого Рогу виконано оригінальні наукові дослідження щодо нових матеріалів та технологій для зубного протезування, використання електро-вакуумної технології стійкого покриття протезів сплавом нітриду титану тощо.

Творче натхнення педагогічного складу кафедри вилилось у публічному захисті 12 дисертаційних робіт учнів професора В.П. Панчохи, публікації понад 150 наукових повідомлень у провідних виданнях країни, трьох монографіях, 8 патентах на винаходи та 26 авторських свідоцтвах. Наукові досягнення Василя Павловича знайшли своє відображення в науковій та монографічній літературі зі стоматології та матеріалознавства.

Професор В.П. Панчоха певний час обіймав посаду декана стоматологічного факультету, декілька років очолював Дніпропетровську асоціацію стоматологів, був у керівних структурах республіканської асоціації стоматологів. За сумлінну працю з підготовки лікарських кадрів для держави, плідну наукову та лікарську роботу професор В.П. Панчоха мав високе та почесне звання Заслуженого лікаря України.

У 2007 році професор Панчоха Василь Павлович пішов з життя. По собі він залишив гідну спадщину, як видатний вчений, педагог вищої медичної школи, чудовий лікар та громадський діяч. Тисячі випускників Дніпропетровської медичної академії, які працюють лікарями в усіх регіонах України та за її межами, його учні та співробітники факультету, численні хворі ніколи не забувають чуйного, талановитого, порядного, високопрофесійного фахівця та просто добру людину, свого Вчителя – професора Панчохи Василя Павловича.

Стаття надійшла до редакції
17.09.2014