

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ**MEDICAL PERSPECTIVES****2015 Том XX № 3****Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія****Міністерства охорони здоров'я України»****Виходить 4 рази на рік****Заснований у 1996 році****Адреса редакції**

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

Телефон/факс**(056) 370-96-38****Телефон****(0562) 31-22-78****E-mail**medpers@dma.dp.uawww.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 № 1 від 17.09.2015 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 23.09.2015 р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 9,3.

Зам. № 126. 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 № 3

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Маракушин Д.І. Тканинні особливості перекисного окиснення ліпідів у щурів за умов тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дзяк Г.В., Неханевич О.Б. Діастолічна функція лівого шлуночка у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця

Візір В.А., Школовий В.В. Особливості церебрального кровотоку, порушень серцевого ритму та провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій

Степанов Ю.М., Коваленко О.М., Саленко А.В. Дуоденогастральний рефлюкс та його вплив на вираженість морфологічних змін слизової оболонки шлунка

Пристапа Л.Н., Моїсеєнко І.О. Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена $\beta 3$ - субодиниці G-протеїну у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Себов Д.М. Віддалений клінічний прогноз пацієнтів з коронарним синдромом X

Медведєв М.В. Вплив спонтанної експульсії лейомиоми матки після емболізації маткових артерій на перебіг вагітності та пологів

Воронин К.В., Алале А.М., Алале І.І., Червоний С.І. Активна профілактика послеродового ендометрита у вагітних з анаеробним дисбіозом і планованим кесаревим сеченням

Височина І.Л. Рівень адаптації як базисна характеристика стану здоров'я: можливості оцінки та прогнозування дезадаптивних порушень

Яковлєва В.Г. Особливості порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Сірко А.Г., Романуха Д.М. Оптимізація хірургічного лікування епідермоїдних пухлин головного мозку

Котлярчук К.Б., Масляк З.В., Лук'янова А.С., Цяпка О.М., Селіна І.О., Усенко Г.В. Молекулярно-генетичні та цитогенетичні детермінанти первинної резистентності або втрати відповіді на лікування інгібіторами тирозинкінази хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

Горьяйнова Н.В., Гордиенко А.І., Кубарова В.А. Експресія CD117 на бластних клітках при гострій мієлоїдній лейкемії

Кутовой А.Б., Петрашенко І.І. Інформативність клінічних симптомів гострого апендициту в різні терміни вагітності

THEORETICAL MEDICINE

4 **Marakushin D.I.** Tissue features of lipid peroxidation in rats in conditions of the long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives

CLINICAL MEDICINE

10 **Dzyak G.V., Nekhanevich O.B.** Diastolic function of the left ventricular in athletes with small abnormalities of heart development

15 **Vizir V.A., Shkolovoy V.V.** Features of cerebral blood flow, cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with essential hypertension stage II associated with occlusive and stenotic lesions of brachiocephalic arteries

21 **Stepanov Yu.M., Kovalenko A.N., Salenko A.V.** Duodenogastral reflux and its influence on manifestation of morphological changes of gastric mucosa

26 **Prystupa L.N., Moisejenko I.O.** Distribution of genotypes C825T polymorphism G-protein $\beta 3$ -subunit gene in patients with hypertension depending on body mass index

32 **Sebov D.M.** Remote clinical prognosis in patients with coronary X syndrome

37 **Medvediev M.V.** Impact of spontaneous fibroid expulsion of uterine leiomyoma on pregnancy outcome after uterine arteries embolization

42 **Voronin K.V., Alale A.M., Alale I.I., Chervonyi S.I.** Active prevention of postpartum endometritis in pregnant women with anaerobic dysbiosis and planned cesarian section

48 **Vysochyna I.L.** Adaptation level as the basic health status characteristics: possibilities of its assessment and forecasting of desadaptation violations

56 **Yakovlieva V.H.** Peculiarities of coagulation hemostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

61 **Sirko A.G., Romanukha D.N.** Optimization of surgical treatment of epidermoid brain tumors

67 **Kotlyarchuk K.B., Maslyak Z.V., Lukianova A.C., Tsyapka O.M., Selina I.O., Usenko H.V.** Molecular genetic and cytogenetic determinants of primary resistance or loss of the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

73 **Goryainova N.V., Gordienko A.I., Kubarova V.A.** CD117 expression on blast cells in acute myeloid leukemia

80 **Kutovoy A.B., Petrashenko I.I.** Informative content of clinical symptoms of acute appendicitis in different terms of pregnancy

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2015 Том XX № 3

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Бисюк Ю.А., Курченко А.И., Дубовой А.И., Кондратиук В.Е. Сравнительная эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме в популяции АР Крым

Гризодуб Д.В. Оценка микробной обсемененности полости рта пациентов при непереносимости материалов несъемных зубных протезов

Шпонька І.С., Гриценко П.О., Скорик В.Р. Гастроінтестинальна стромальна пухлина великих розмірів екстрагастроінтестинальної локалізації з різними морфологічними характеристиками

Бессєдін О.М. Репараційні ефекти вакуум-терапії ран у хворих із синдромом діабетичної стопи

Василенко В.А. Зміни систолічної функції лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та кардіоренальним анемічним синдромом

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Шидловська Т.А., Басанець А.В., Гвоздецький В.А., Шевцова Т.В. Дослідження отоакустичної емісії у робітників різних професійних груп вугільної промисловості

Онул Н.М. Наукове обґрунтування системи управління ризиком розвитку екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Вітовська О.П., Савіна О.М. Структура та частота хвороб ока та придаткового апарату у дітей в Україні

Ревенко Г.О., Шостакович-Корецька Л.Р., Маврутенков В.В., Будаєва І.В., Галушенко С.А., Ковальова Т.М., Жуковцова А.Г., Свєшнікова О.Л. Особливості професійного самовизначення старшокласників на сучасному етапі

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Николаенко-Камышова Т.П. К проблеме тромбогеморрагических осложнений при хронических миелопролиферативных неоплазиях. Трудный диагноз. Клинический разбор случая

85 **Bisyuk Yu.A., Kurchenko A.I., Dubovyi A.I., Kondratiuk V.E.** Comparative efficacy of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers depending on ASP299GLY-TLR-4 polymorphism in patients with bronchial asthma in the population of AR Crimea

95 **Grizodub D.V.** Evaluation of microbial colonization of the oral cavity in patients with intolerance to materials of fixed dentures

101 **Shpon'ka I.S., Grycenko P.O., Skoryk V.R.** Gastrointestinal stromal tumor of large size, extragastrointestinal localization and different morphological features

106 **Besedin O.M.** Reparation effects of vacuum wound therapy in patients with diabetic foot syndrome

113 **Vasylenko V.A.** Changes in left ventricular systolic function in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and cardiorenal anemic syndrome

PREVENTIVE MEDICINE

120 **Shydlovska T.A., Basanets A.V., Gvozdetskiy V.A., Shevtsova T.V.** Study of otoacoustic emissions in workers of various professional groups of the coal industry

127 **Onul N.M.** Scientific justification of risk management system of ecologically caused reproductive pathology in population

SOCIAL MEDICINE

133 **Vitovska O.P., Savina O.M.** The structure and sickness rate of eye and adnexa diseases in children in Ukraine

139 **Revenko G.O., Shostakovych-Koretska L.R., Masvrutenkov V.V., Budayeva I.V., Galushenko S.A., Kovaliova T.M., Zhukovtsova A.G., Svechnikova O.L.** The particularities of senior pupils' professional self-determination at up-to-date world

A CASE FROM PRACTICE

144 **Nikolayenko-Kamyshova T.P.** To the problem of thrombus-hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative neoplasias. Complicated diagnosis. Clinical case conference

УДК 616-018-099-092.9:612.015.14:612.397

Д.І. Маракушин

**ТКАНИННІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ
ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ
НОНІЛФЕНОЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ**

*Харківський національний медичний університет
кафедра фізіології
пр. Леніна, 4, Харків, 61058, Україна
Kharkiv national medical university
department of physiology
Lenin Avenue, 4, Kharkiv, 61058, Ukraine
e-mail: dmarakushin@ukr.net*

Ключові слова: *оксиетильовані нонілфеноли, перекисне окиснення ліпідів, дієнові кон'югати, ТБК-реактанти, шифові основи*

Key words: *oxyethylized nonylphenols, lipid peroxidation, diene conjugates, TBA-reactants, Schiff bases*

Реферат. *Тканевые особенности перекисного окисления липидов у крыс в условиях длительного влияния оксиэтилированных нонилфенолов и их производных. Маракушин Д.И. Проведено исследование состояния процессов ПОЛ белых крыс в условиях длительного влияния оксиэтилированных нонилфенолов и их производных. Установлено, что на 45 сутки воздействия оксиэтилированные нонилфенолы в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 вызывали повышение содержания в сыворотке крови, гомогенате печени и головном мозге диеновых конъюгатов, ТБК-реактантов и шифовых основ. Последние, вследствие высокой реактогенной способности, очевидно, выступают в качестве основного звена, лимитирующего устойчивость организма к длительному влиянию исследуемых веществ за счет изменения физико-химических характеристик клеточных мембран, активности мембранно-локализованных и липидозависимых ферментов, реактивности нейроэндокринной, иммунной и других систем организма. Интенсификация процессов ПОЛ является одним из патогенетических звеньев механизмов действия оксиэтилированных нонилфенолов и их производных, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.*

Abstract. *Tissue features of lipid peroxidation in rats in conditions of the long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives. Marakushin D.I. The research of LPO state of white rats in conditions of the long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives was carried out. It was established, that oxyethylized nonylphenols on day 45 of influence in the doses of 1/10 and 1/100 DL50 caused the increase of diene conjugates, TBA-reactants, Schiff bases content in the blood, liver and brain homogenate. The latter, because of a high reactogenic capability, probably, plays the role of a basic link limiting stability of an organism to the long-term influence of the studied compounds due to change of physicochemical properties of cellular membranes, activity of membrane-localized and lipid-depending enzymes, reactivity of neuroendocrine, immune and other systems of an organism. Intensification of LPO processes is one of the pathogenic links of the mechanisms of action of oxyethylized nonylphenols and their derivatives; this is necessary to take into account developing methods of their correction.*

Дослідженнями останніх років доведено, що вплив численних хімічних факторів докліля на організм супроводжується індукуванням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [5,8,9,13]. Тісний взаємозв'язок ПОЛ з процесами біоокиснення та енергоутворення, його універсальне значення у розвитку багатьох патологічних процесів, багатостадійність у сполученні з жорстким контролем з боку антиоксидантної системи дозволяють використовувати його показники як прогностичні критерії для оцінки ступеня виразності пошкоджуючої дії хімічних факторів [8]. Широкі масштаби хімічного індустріального розвитку призвели до надзвичайно швидких темпів зростання антро-

погенних навантажень на організм людини [1,2,11]. Інтенсифікація виробництва детергентів зумовила майже повсюдне забруднення ними водних об'єктів господарсько-питного та культурно-побутового призначення [3]. До числа високopersпективних у народногосподарському відношенні іоногенних детергентів належать оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) та їх похідні - натрієві солі карбоксиметилатів оксиетильованих ізононілфенолів (КМ-ОЕНФ). Останні характеризуються досить значними об'ємами синтезу, широким використанням (як основи промислового випуску пластмас, пінопластів, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних

та охолоджуючих речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання населення та завдяки цьому можливим впливом на організм людини [7]. Стан процесів ПОЛ за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних, дані щодо кількісного вмісту первинних, вторинних та кінцевих продуктів ліпопероксидації вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії на організм та розроблення засобів їх корекції.

Метою цього дослідження було визначення у сироватці крові, гомогенаті печінки та головного мозку щурів вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-реактантів, шифових основ за умов тривалого перорального впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 8, 12 (ОЕНФ_{8,12}) та КМ-ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 4, 5 (КМ-ОЕНФ_{4,5}). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG, масою 180-220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувались відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) становили для ОЕНФ₈ – 5,1 г/кг; ОЕНФ₁₂ – 3,4 г/кг; КМ-ОЕНФ₄ – 6,1 г/кг; КМ-ОЕНФ₅ – 2,8 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 45 діб після початку експерименту. У кожній групі було по 15 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію, виділяли печінку та головний мозок з наступною їх гомогенізацією. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали спектрофотометричним методом при 233 нм з попередньою екстракцією гептан-ізопропаноловою сумішшю [4]. Вміст ТБК-реактантів визначали за методом [10], що базується на реакції між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою, яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм. Шифові основи екстрагували сумішшю Фолча (хлороформ-метанол) з подальшим спектрофлуориметричним визначенням у хлороформному екстракті при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 430 нм [12]. Статистичний аналіз даних проводили з використанням

комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними - медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Ст'юдента. Якщо принаймні один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На 45-у добу дії ОЕНФ₈, КМ-ОЕНФ₄, КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₂ у дозі 1/10 ДЛ50 у сироватці крові щурів спостерігалось статистично значуще ($p < 0,002$), порівняно з контролем, підвищення вмісту ДК відповідно в 2; 1,7; 1,5 і 1,3 разу (табл. 1). Для дози 1/100 ДЛ50 зберігалась така сама динаміка лише у випадку дії ОЕНФ₈ (підвищення в 1,4 разу; $p = 0,013$) і КМ-ОЕНФ₄ (підвищення в 1,3 разу; $p = 0,008$). Для ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/100 ДЛ50 збільшення вмісту ДК виявилось недостовірним ($p = 0,16$ та $p = 0,11$).

У сироватці крові щурів на 45-у добу дії речовин у дозі 1/10 ДЛ50 спостерігалось статистично значуще ($p < 0,002$), порівняно з контролем, зростання ТБК-реактантів: в 3; 2,5; 1,8 і 1,7 разу відповідно для ОЕНФ₈, КМ-ОЕНФ₄, КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₂ (табл. 1). Слід підкреслити, що доза 1/100 ДЛ50 по відношенню до сироваткових ТБК-реактантів виявилась діючою для всіх речовин, окрім ОЕНФ₁₂ ($p = 0,09$). Так, спостерігалось підвищення ТБК-реактантів у разі впливу ОЕНФ₅ в 2,2 разу ($p < 0,001$), КМ-ОЕНФ₄ в 1,7 разу ($p = 0,002$) та КМ-ОЕНФ₅ в 1,6 разу ($p = 0,009$).

Для шифових основ також відмічалось статистично значуще, порівняно з контролем, підвищення для всіх речовин у дозі 1/10 ДЛ50: найбільш виразне для ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ майже в 3 рази ($p < 0,001$), найменш – для ОЕНФ₈ ($p < 0,001$) і КМ-ОЕНФ₄ ($p = 0,031$) в середньому в 1,5 разу (табл. 1). Зміна цього показника за умов впливу 1/100 ДЛ50 була достовірною лише для КМ-ОЕНФ₅ ($p < 0,001$), ОЕНФ₁₂ ($p < 0,001$) і ОЕНФ₈ ($p = 0,026$); збільшення при цьому становило відповідно 2,9; 2,2 і 1,1 разу.

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів на 45-у добу впливу оксигетильованих нонілфенолів та їх похідних (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)

Речовина	Доза, ДЛ50	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Шифові основи, ум.од./мл
ОЕНФ ₈	1/10	8,8 [6,7; 9,7] p<0,001	7,2±1,4 p<0,001	2,7 [2,0; 3,2] p<0,001
	1/100	6,0±2,02; p=0,013	5,0±1,92; p<0,001	1,8±0,39; p=0,026
ОЕНФ ₁₂	1/10	5,5 [5,2; 7,0] p=0,002	4,0±1,25 p=0,002	4,6±1,39 p<0,001
	1/100	5,2 [3,7; 5,8] p=0,16	3,2±1,12 p=0,09	3,5±1,04 p<0,001
КМ-ОЕНФ ₄	1/10	7,2 [5,8; 8,2] p<0,001	5,8 [5,0; 7,4] p<0,001	2,0±0,52 p=0,031
	1/100	5,7±1,33; p=0,008	4,0±1,31; p=0,002	1,6±0,42; p=0,97
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	6,5±1,35; p<0,001	4,2±1,39 p=0,002	4,6 [3,9; 5,9] p<0,001
	1/100	5,2±1,57; p=0,11	3,7±1,23; p=0,009	4,6±0,83; p<0,001
Контроль		4,3±1,19	2,3 [1,9; 3,4]	1,6±0,52

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Інтенсифікація ПОЛ, як відомо, є ключовим ланцюгом у патогенезі стресорного пошкодження органів та тканин. Представляло інтерес дослідити органоспецифічні особливості вільно-радикальних реакцій, зокрема стрес-реактивність печінки та головного мозку у відношенні ПОЛ за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних. Вибір саме цих органів зумовлений найбільш виразними в них, за результатами попередніх досліджень, морфофункціональними порушеннями. Тривалий вплив найбільш токсичних серед досліджуваних речовин - ОЕНФ₁₂ та КМ-ОЕНФ₅ – у дозі 1/10 ДЛ50 супроводжувався статистично значущим (p<0,001), порівняно з контролем, підвищенням у гомогенаті печінки вмісту ДК і ТБК-реактантів у середньому в 2 рази, шифових основ в середньому в 2,5 разу (табл. 2). Доза 1/100 ДЛ50 чинила аналогічний статистично достовірний вплив, але в цьому випадку серед продуктів ПОЛ превалювали дієни та ТБК-реактанти (збільшення становило в середньому 2 рази), тоді як вміст шифових основ підвищувався в середньому в 1,5 разу. У головному мозку щурів на 45-у добу дії ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ спостерігалася достовірне збільшення лише первинних та вторинних продуктів ПОЛ: ДК в середньому в 2,4 і 1,9 разу відповідно для дози 1/10 і 1/100 ДЛ50, а ТБК-реактантів – в 3,2 і 2,4 разу (табл. 2). Вміст шифових основ у головному мозку щурів практично не змінювався та дорівнював значенням контролю.

Для з'ясування динаміки спрямованості процесів ПОЛ розраховували коефіцієнт співвідношення шифові основи/(ДК+ТБК-реактанти) (табл. 3). Результати показали, що для сироватки крові значення цього коефіцієнта за умов дії в дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 найменш токсичних серед досліджуваних речовин – ОЕНФ₈ і КМ-ОЕНФ₄ – знижувалося (p<0,036), порівняно з контролем, у середньому в 1,5 разу. При тривалому впливі найбільш токсичних ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50, навпаки, значення коефіцієнта достовірно (p<0,001) збільшувалося в середньому в 2 рази. Для печінки щурів коефіцієнт при тривалій дії КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/10 ДЛ50 статистично значуще (p=0,005), по відношенню до контролю, збільшувався в 1,7 разу; для ОЕНФ₁₂ спостерігалася аналогічна тенденція, але вона була недостовірною (p=0,06). Порівняння розподілу коефіцієнта у групі тварин, яким вводили речовини в дозі 1/100 ДЛ₅₀, та контролі між собою не виявило будь-яких статистично значущих відмінностей (p=0,27 та p=0,152). На 45-у добу дії найбільш токсичних серед досліджуваних речовин у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ – ОЕНФ₁₂ та КМ-ОЕНФ₅ - у головному мозку щурів відмічалася достовірне, порівняно з контролем, зниження значення коефіцієнта в середньому в 2 рази.

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки та головного мозку щурів на 45-у добу впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)

Речовина	Доза, ДЛ ₅₀	Дієнові коп'югати, нмоль/мг білка	ТБК-реактанти, нмоль/мг білка	Шифові основи, ум.од/мг ліпідів
печінка				
ОЕНФ ₁₂	1/10	3,8 [2,9; 4,6] p<0,001	1,3 [0,9; 1,5] p<0,001	0,8 [0,5; 1,3] p<0,001
	1/100	3,0±0,92 p=0,046	1,0 [0,8; 1,4] p<0,001	0,6±0,31 p=0,01
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	4,0±1,13 p<0,001	1,4±0,29 p<0,001	1,1±0,39 p<0,001
	1/100	3,4±0,85 p<0,001	1,3 [0,8; 1,5] p<0,001	0,7 [0,5; 1,0] p<0,001
Контроль		2,0 [1,8; 2,6]	0,6 [0,55; 0,7]	0,4 [0,2; 0,5]
головний мозок				
ОЕНФ ₁₂	1/10	17,1±3,12 p<0,001	2,1 [1,9; 2,5] p<0,001	0,25 [0,15; 0,45] p=0,468
	1/100	14,0±4,07 p<0,001	1,7 [1,4; 2,5] p<0,001	0,2 [0,14; 0,28] p=0,82
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	18,8±4,67 p<0,001	2,7±0,55 p<0,001	0,2 [0,15; 0,35] p=0,32
	1/100	14,4 [12,8; 17,6] p<0,001	1,9±0,46 p<0,001	0,25 [0,21; 0,33] p=0,078
Контроль		7,5±1,86	0,75 [0,5; 1,1]	0,21±0,08

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Збільшення коефіцієнта шифові основи/(дієни+ТБК-реактанти) при дії ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ у сироватці крові й печінці свідчить про спрямованість процесів у бік утворення токсичних кінцевих продуктів ПОЛ - шифових основ, а

його зменшення при дії ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ у головному мозку, ОЕНФ₈ і КМ-ОЕНФ₄ у сироватці крові – про активацію на рівні утворення первинних і вторинних продуктів.

Коефіцієнт співвідношення шифові основи/(дієни+ТБК-реактанти) у сироватці крові, печінці та головному мозку щурів на 45-у добу впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних (ум.од.; n=15; Me [25%; 75%] або M±s)

Речовина	Доза, ДЛ ₅₀	Сироватка крові	Печінка	Головний мозок
ОЕНФ ₈	1/10	0,17±0,051 p=0,026	-	-
	1/100	0,17±0,027 p=0,016	-	-
ОЕНФ ₁₂	1/10	0,46±0,174 p<0,001	0,18±0,085 p=0,06	0,012 [0,008; 0,022] p=0,003
	1/100	0,42 [0,31; 0,5] p<0,001	0,11 [0,10; 0,24] p=0,27	0,014±0,0073 p=0,0015
КМ-ОЕНФ ₄	1/10	0,16±0,043 p<0,001	-	-
	1/100	0,17±0,059 p=0,036	-	-
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	0,5±0,149 p<0,001	0,22±0,079 p=0,005	0,011 [0,008; 0,017] p=0,0015
	1/100	0,54±0,154 p<0,001	0,18±0,086 p=0,152	0,016±0,0046 p=0,003
Контроль		0,24±0,081	0,13±0,069	0,025 [0,019; 0,032]

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Однією з найбільш ймовірних причин збільшення рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ на тлі зниження рівня кінцевих продуктів може бути напружена робота першої лінії антиоксидантного захисту. І, навпаки, зниження дієвості та ТБК-реактивності на тлі превалювання шифових основ може бути результатом виснаження активності первинних «аварійних» антиоксидантів. Отримані результати добре узгоджуються з даними літератури щодо індукованого впливу іоногенних детергентів на пероксидні процеси в організмі теплокровних тварин [6]. Крім того, літературні джерела свідчать про здатність ОЕНФ брати участь в окисно-відновлювальних процесах, викликати збільшення активних форм кисню та розвиток оксидативного стресу на тлі виснаження антиоксидантних ресурсів [7].

ВИСНОВКИ

1. На 45-ту добу перорального впливу ОЕНФ та їх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 в організмі щурів виникають неспецифічні метаболічні розлади у вигляді активації процесів ліпопероксидації, що підтверджується підвищенням дієвості, ТБК-реактивності і шифових основ. Останні внаслідок високої реактогенної здатності та вибірковості в біологічній дії можуть виступати в якості основного ланцюга, що

лімітує стан стійкості організму до тривалого впливу досліджуваних речовин через зміну фізико-хімічних характеристик клітинних мембран, активності мембрано-локалізованих та ліпідозалежних ферментів, реактивності нейроендокринної, імунної та інших систем організму.

2. У сироватці крові та печінці щурів тривалий вплив ОЕНФ12 і КМ-ОЕНФ5 викликає превалювання кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – шифових основ, а в головному мозку – первинних та вторинних продуктів: дієвості кон'югатів та ТБК-реактивності.

3. У сироватці крові щурів за умов тривалої дії ОЕНФ8 і КМ-ОЕНФ4 відбувається активація перекисного окиснення ліпідів на рівні утворення дієвості кон'югатів та ТБК-реактивності.

4. Інтенсифікація процесу перекисного окиснення ліпідів є однією з патогенетичних ланок механізмів дії ОЕНФ та їх похідних, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на вивчення активності систем антиперекисного та антирадикального захисту при тривалому впливі ОЕНФ та їх похідних.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аманжол И.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
2. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С.М. Белозерова // Медицина труда и пром. экология. - 2011. - № 3. - С. 13-19.
3. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / В.А. Бурлака, Г.Б. Руденко, І.Г. Грабар, А.Д. Біба. – Ж.: ЖДТУ, 2004. – 745 с.
4. Косухин А.Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А.Б. Косухин, Б.С. Ахметова // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 335-337.
5. Ксенотики: накоплення, детоксикація та виведення з живих організмів / Б.О. Цудзевич, О.Б. Столяр, І.В. Калініна, В.Г. Юкало. – Тернопіль: Вид-во ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.
6. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / Р.И. Кратенко, Ю.К. Резу-ненко, О.В. Зайцева [и др.] ; под ред. В.И. Жукова. – Х.: Торнадо, 2000. – 394 с.
7. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань [и др.]. – Белгород, 2001. – 442 с.
8. Новиков К.Н. Свободно-радикальные процессы в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды / К.Н. Новиков, Котелевцев С.В., Ю.П. Козлов. – М.: РУДН, 2011. – 199 с.
9. Процеси перекисного окиснення ліпідів у живих організмах / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас, Д.І. Санагурський. – Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2012. – 250 с.
10. Федорова Т.Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т.Н. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Г. Ларский // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25-28.
11. Measuring and monitoring persistent organic pollutants in the context of risk assessment / R.S. Wu, A.K. Chan, B.J. Richardson [et al.] // Marine Pollution Bulletin. – 2008. – Vol. 57, N 6-12. – P. 236-244.

12. Rice-Evans C. A. Techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R. Symons. – Amsterdam: Elsevier, 1991. – 309 p.

13. Yin H. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis / H. Yin, L. Xu, N.A. Porter // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111. – P. 5944-5972.

REFERENCES

1. Amanjol IA, Muhametjanova ZT, Abitaev DS. [Reaction of an organism on the influence of harmful industrial factors: estimation of professional risk]. Lambert Academic Publishing. 2013;116. Russian.

2. Belozeroва SM. [Features of morbidity forming in the conditions of industrial labour and new technologies]. *Meditsina truda i promishlennaja ekologija* 2011;3:13-19. Russian.

3. Burlaka VA, Rudenko GB, Grabar IG, Biba AD. [Detergents of modernity: technology of production, ecology, economy of their use]. Zhitomir: ZHDTU. 2004;745. Ukrainian.

4. Kosuhin AB, Ahmetova BS. [Extraction of lipids by the heptane- isopropanol compound for determination of diene conjugate]. *Laboratornoe delo*. 1987;6:335-337. Russian.

5. Tsudzevich BO, Stolyar OB, Kalinina IV, Yukalo VG. [Xenobiotics: an accumulation, detoxication and elimination from living organisms]. Ternopil: Vydavnytvo TNTU im. I.Puluja. 2012;384. Ukrainian.

6. Kratenko RI, Rezunenko UK, Zayzeva OV. [Medical-biological aspects of problem of protection of aquatic objects from contamination by the surfactant species]. Kh.: Tornado. 2000;394. Russian.

7. Tsyganenko AYa, Zhukov VI, Scherban' NG. [Scientific bases of grounding of prognosis of detergents potential danger in connection with regulation in water of reservoirs]. Belgorod. 2001;442. Russian.

8. Novikov KN, Kotelevzev SV, Kozlov UP. [Free radical processes in biological systems under the influence of external environment factors]. M.: RUDN. 2011;199. Russian.

9. Golovchak NP, Tarnovska AV, Kotsumbas GI. [Processes of lipid peroxidation in the living organisms]. Lviv: LNU im. Ivana Franka. 2012;250. Ukrainian.

10. Fedorova TN, Korshunova TS, Larsky EG. [Reactions with thiobarbituric acid for determination of malonic dialdehyde of blood by fluorometric method]. *Laboratornoe delo*. 1983;3:25-28. Russian.

11. Wu RS, Chan AK, Richardson BJ. Measuring and monitoring persistent organic pollutants in the context of risk assessment. *Marine Pollution Bulletin*. 2008;57(6-12):236-244.

12. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MC. Techniques in free radical research. Elsevier. 1991;309.

13. Yin H, Xu L, Porter N. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*. 2011;111:5944-5972.

Стаття надійшла до редакції
27.01.2015



616.12-008:616.126.42:796.015.6

**Г.В. Дзяк,
О.Б. Неханевич**

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У СПОРТСМЕНІВ З МАЛИМИ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЯ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології
(зав. – к. мед. н., доц. О.Б. Неханевич)*

*вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
department of physical rehabilitation, sports medicine and valeology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: olegmed@inbox.ru*

Ключові слова: спортсмени, діастолічна функція лівого шлуночка серця, стрес-ехокардіографія, малі аномалії розвитку серця

Key words: athletes, diastolic function of left ventricular, stress echocardiography, small abnormalities of heart development

Реферат. Диастолическая функция левого желудочка у спортсменов с малыми аномалиями развития сердца. Дзяк Г.В., Неханевич О.Б. Целью нашего исследования было установление признаков перенапряжения сердечно-сосудистой системы по динамике показателей диастолической функции левого желудочка во время физических нагрузок различной мощности у спортсменов с малыми аномалиями развития сердца. Нами были обследованы 70 спортсменов в возрасте от 12 до 27 лет. В работе показана динамика показателей диастолической функции левого желудочка во время физических нагрузок у спортсменов, установлены основные признаки нарушения релаксации миокарда во время диастолы. Доказано, что у спортсменов с малыми аномалиями развития сердца (пролапсом митрального клапана, открытым овальным окном) при выполнении субмаксимальных физических нагрузок появлялись признаки диастолической дисфункции левого желудочка.

Abstract. Diastolic function of the left ventricular in athletes with small abnormalities of heart development.

Dzyak G.V., Nekhanevich O.B. The purpose of our research was studying of cardiovascular system overexertion symptoms by dynamic of diastolic function of left ventricle during exercises of different power in athletes with small abnormalities of heart development. We surveyed 70 athletes aged 12-27 years. The diastolic function dynamics of left ventricular is showed in the work. The main indexes of myocardium relaxation disorders during diastole are defined. It is proved that in athletes with small abnormalities of heart development (mitral valve prolapse, open oval window) during submaximal physical loadings, signs of left ventricular diastolic dysfunction developed.

Провідну роль у забезпеченні потреб організму в кисні та живильних речовинах, що зростають при фізичних навантаженнях максимальної та супермаксимальної потужності, відіграє серцево-судинна система, зокрема резерв скорочувальної здатності серця. Під цим терміном розуміють ступінь можливого приросту скоротливої функції міокарда лівого шлуночка (ЛШ) для забезпечення адекватного кровотоку [4]. На жаль, більшість дослідників та спортивних лікарів рідко враховують об'єктивні дані щодо змін у стані серця та кардіогемодинамічних зрушень під час навантажень різної потужності, а висновки базують на розрахункових методиках та припущеннях, що були запропоновані за формулою Ф. Бремзера та К.Е. Ранке ще наприкінці XIX сторіччя. Особливого сенсу ці питання набувають при плануванні тренувально-змагальних навантажень у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця

(МАРС), що можуть бути проявом дисплазії сполучної тканини [3]. Поодинокі праці в цьому напрямі в основному розкривають ступінь зсуву показників глобальної систолічної функції серця у спортсменів тільки як результат багаторічного впливу фізичних навантажень у стані спокою під час етапних медичних оглядів [2]. Але досвід клініцистів в основному розкриває механізми адаптації серця при фізичних навантаженнях у хворих на ішемічну хворобу серця, з патологією клапанів, гіпертрофічною кардіоміопатією, перикардитом та хворих з серцевою недостатністю [1, 14]. Зміни ж гемодинаміки в серці спортсменів, зокрема з МАРС, під час виконання фізичних навантажень різної потужності висвітлені недостатньо.

В останній час з'явилися праці, що доводять можливість використання в якості ранніх ознак перенапруження серцевої діяльності симптомів порушення релаксації міокарда, тобто

діастолічної функції серця [6, 11, 13]. Дані про динаміку діастолічної функції серця спортсменів під час фізичних навантажень різної потужності в літературі не знайдено.

Метою роботи було встановлення ознак перенапруження серцево-судинної системи за динамікою показників діастолічної функції лівого шлуночка під час фізичних навантажень різної потужності у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених завдань нами були обстежені 70 спортсменів віком від 12 до 27 років (середній вік становив $17,8 \pm 4,5$ року), які займалися плаванням та волейболом. На момент початку обстеження спортсмени мали спортивний стаж $10,1 \pm 4,4$ року. Середня тривалість тренувальних занять на тиждень становила $22,4 \pm 9,1$ години. За спортивною кваліфікацією спортсмени були представлені на 12,9% (9 осіб) майстрами спорту міжнародного класу, 37,1% (26 осіб) – майстрами спорту, 30,0% (21 особа) – кандидатами в майстри спорту, 20,0% (14 осіб) мали I розряд. Структуру за видами спорту склали на 84,3% представники циклічних видів (плавання) і на 15,7% ігрових видів (волейбол).

Комплексне обстеження проводили на загальнопідготовчому етапі базового мезоциклу річної підготовки спортсменів. У стані фізіологічного спокою проводили електрокардіографічне та еходопплеркардіографічне (ЕхоКГ) обстеження спортсменів за стандартною методикою [4, 9, 12]. За результатами ЕхоКГ були відібрані спортсмени з МАРС: пролапсом мітрального клапана (ПМК) – 16 осіб, відкритим овальним вікном (ВОВ) – 8 осіб, аневризмою міжпередсердної перегородки (МПП) – 4 особи. Контрольну групу склали 42 спортсмени без МАРС. Після цього пацієнти виконували навантаження на вертикальному велоергометрі «Ketler X1» зі східчастим зростанням навантаження без періодів відпочинку. Початкове навантаження підбиралось з урахуванням ваги пацієнта й дорівнювало 1 Вт/кг. Навантаження на кожному ступені збільшувалось на 1 Вт/кг й тривало 2 хвилини. Частота педалювання становила 60 обертів за хвилину. Критеріями припинення навантаження були клінічні, функціональні чи електрокардіографічні абсолютні показання до припинення навантаження згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця [10]. Звичайно це відбувалось при досягненні максимальної ЧСС, що розраховувалась за формулою 220-вік (у роках). Критерієм досягнення порогового рівня валідності тестування було обрано ЧСС, що

розраховувалась за формулою $ЧСС = 85\% * (220 - \text{вік})$ [10]. Наприкінці кожного ступеня навантаження проводили ЕхоКГ: оцінювалась динаміка фракції викидання та систолічного вкорочення ЛШ у парастернальній позиції за довгою віссю серця, величина трансмітрального потоку та рух фіброзного кільця мітрального клапана в чотирьохкамерній апікальній позиції. У відновному періоді з 3-ї до 5-ї хвилини виконували електрокардіографічне та ЕхоКГ обстеження за стандартними методиками.

Всім спортсменам проводилось ЕхоКГ обстеження на апараті Philips HDI 5000 (виробництва США, 2004 р.) з використанням 2-4 МГц фазованого датчика в 2D, М-, кольоровому, імпульсно-хвильовому та постійно-хвильовому доплерівських режимах. Виміри розмірів й об'ємів камер серця проводились відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [9, 12]. Діастолічна функція ЛШ оцінювалась за величинами трансмітрального потоку при імпульсно-хвильовій доплерографії і швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана в латеральній його частині при тканинній доплерографії відповідно до рекомендацій Європейської ехокардіографічної асоціації [13]. Використовували показники максимальної швидкості раннього діастолічного (Е, см/с) та пізнього діастолічного (внаслідок скорочення передсердь – А, см/с) потоків на мітральному клапані, максимальної швидкості ранньодіастолічного (e' , см/с) та пізньодіастолічного (a' , см/с) руху фіброзного кільця мітрального клапана та їх співвідношення (Е/А, e'/a' , Е/е').

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета ліцензійних прикладних програм STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA) [5]. Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна-Уїтні та критерію хі-квадрат Пірсона. Для визначення впливу факторів, що досліджувались, на групи обстеження використовували дисперсійний аналіз ANOVA/MANOVA. Пороговим рівнем статистичної значущості отриманих результатів було взято $p < 0,05$. Результати подані у вигляді $M \pm \sigma$.

Робота проводилась з дотриманням нормативних документів комісії з медичної етики, розроблених з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в

аспекті біомедицини» (1997 р.) та Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під терміном малі аномалії розвитку серця (МАРС) розуміють спадкові та/чи вроджені анатомічні відхилення розвитку органів від нормальної анатомічної будови, що не пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями дітей, здатні при певних умовах стати причиною порушення їх функції [3]. При цьому на день спостереження МАРС не повинні мати гемодинамічного значення. Проаналізувавши результати обстеження, ми встановили, що в ряді випадків до тренувань і змагань допускались спортсмени з такими змінами, як ПМК, аномально розташовані хорди шлуночків серця, ВОВ та аневризма МПП. Так, пролабування однієї чи обох стулок мітрального клапана на 2 мм та більше встановили в 16 осіб (22,9%), аневризму МПП – у 4 спортсменів (5,7%), ВОВ – у 8 (11,4%).

Оскільки продуктивність роботи серця залежить не лише від його здатності викидати кров в аорту в систолу, але й від його можливості заповнюватися кров'ю в діастолу, критерієм порушеної діастолічної функції є збільшення тиску наповнення лівого шлуночка за показни-

ками трансмітрального потоку. Розрахунки показників вхідного потоку на мітральному клапані проводили протягом трьох послідовних кардіоциклів та розраховували середній результат за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з верхівкового чотирикамерного зображення. При оцінці ми спиралися на дані, що при погіршенні розслаблення ЛШ зростає час прискорення ранньодіастолічного потоку (АТ у нормі становить 100 ± 10 мс), знижується час уповільнення (DT – у нормі дорівнює 190 ± 20 мс) та підвищується відношення Е/А (в нормі коливається від 1,07 до 2,35) [4, 13]. Дослідивши групу спортсменів з МАРС у стані фізіологічного спокою, ми не встановили статистично значущих змін за цими показниками (табл. 1).

Дані таблиці 1 співпадають з результатами міжнародних досліджень у цьому напрямі, які вказали на те, що лише при ПМК з середньою та вираженою регургітацією відзначається збільшення швидкості ранньодіастолічного потоку [8]. У нашому ж дослідженні у всіх обстежених при ПМК регургітація не перевищувала тривіальний рівень. При цьому величина Е була вищою, ніж у контрольній групі, але не набула статистично значущої різниці.

Таблиця 1

Показники діастолічної функції серця спортсменів за результатами доплерографії у стані спокою (M±σ)

Показник	При ПМК, (n=16)	При аневризмі МПП (n=4)	При ВОВ (n=8)	Без МАРС (n=42)
Е, см/с	78,1±26,5	78,2±19,0	70,0±21,6	72,4±15,6
А, см/с	40,2±15,4	35,7±8,5	34,4±8,1	34,6±8,5
Е\А, од.	2,08±0,74	2,18±0,43	2,08±0,63	2,14±0,53
Градiєнт тиску, мм рт.ст.	2,59±2,13	2,18±1,20	2,10±1,23	2,24±0,86
DT, мс	177,7±24,6	155,2±38,9	124,5±17,2*	157,9±50,3
АТ, мс	124,6±40,4	110,3±27,0	116,0±29,3	116,6±31,4
е', см/с	11,4±3,3*	11,9±3,7	10,9±3,1*	13,5±3,7
а', см/с	4,51±1,62*	5,05±0,98	4,73±0,85*	6,07±1,70
е'/а', од.	2,83±1,22	2,42±0,52	2,30±0,50	2,50±1,30
Е/е', од.	6,94±1,34	6,27±1,54	6,53±1,80	5,69±1,78

Примітка. * - p<0,05.

Іншими ознаками стану діастолічної функції є особливості руху фіброзного кільця під час

діастоли [13]. У нашому дослідженні спортсмени з ПМК та відкритим овальним вікном мали

статистично значуще пропорційне зменшення максимальної швидкості ранньодіастолічного руху фіброзного кільця та максимальної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана під час передсердної систоли, що зберегло співвідношення e'/a' на сталому рівні (табл. 1). Зменшення величин e' та a' свідчить про меншу рухливість фіброзного кільця та стулок мітрального клапана в осіб з ПМК.

Стандартом оцінки діастолічної функції є відношення E/e' , тобто співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ та максимальної тканинної швидкості раннього діастолічного зміщення кільця мітрального клапана. Величина E/e'

менша за 8 виключає можливість підвищення тиску наповнення ЛШ. Збільшення ж E/e' більше 15 свідчить про його підвищення [13]. Спортсмени з МАРС мали підвищення співвідношення E/e' , але воно не мало статистично значущої різниці (табл. 1).

Результати дослідження ступеня релаксації міокарда в процесі виконання фізичних навантажень в групі спортсменів без МАРС співпадають з даними міжнародного дослідження і вказують, що при навантаженнях середньої на субмаксимальної потужності швидкості E та e' у нормі зростає пропорційно [7]. Таким чином співвідношення E/e' залишається незмінним або незначно знижується (табл. 2).

Таблиця 2

Стан діастолічної функції серця спортсменів при субмаксимальній потужності фізичних навантажень, ($M \pm \sigma$)

Показник	При ПМК, (n=16)	При аневризмі МПП (n=4)	При ВОВ (n=8)	Без МАРС (n=42)
E, см/с	121,9±31,9*	98,9±20,0	112,4±42,6	94,2±28,9
A, см/с	51,6±16,6*	35,3±8,3	35,9±5,7	37,1±13,0
E/A, од.	2,52±0,88	2,39±0,71	3,13±1,21	2,71±0,98
Градiєнт тиску, мм рт.ст.	5,63 ±3,96*	4,02±2,46	5,63±3,80*	3,66±2,10
DT, мс	149,4±43,8	164,1±48,2	148,0±32,4	156,2±45,0
AT, мс	135,4±28,7*	119,5±37,4	133,0±9,9*	111,0±23,6
e' , см/с	12,5±5,3*	15,3±4,3	15,5±4,8	17,7±5,3
a' , см/с	5,45±2,02*	6,75±2,91	5,68±1,19	7,01±2,27
e'/a' , од.	2,36±0,81	2,54±0,92	2,72±0,44	2,67±0,87
E/e' , од.	10,5±2,7**	5,72±1,85	7,09±0,69*	5,46±1,31

Примітка. * - $p < 0,05$.

У спортсменів з МАРС відзначалось пропорційне збільшення величин E та A порівняно з контрольною групою, що залишило співвідношення E/A на рівні осіб без МАРС (табл. 2). Це призвело до підвищення градієнту тиску на мітральному клапані у представників основної групи. Іншим маркером діастолічної дисфункції виступило подовження тривалості висхідної частини хвилі (AT) та зменшення тривалості низхідної частини хвилі (DT) у спортсменів з ПМК та відкритим овальним вікном, що свідчить про збільшення опору з боку ЛШ серця під час діастоли. Як критерій ми запропонували розраховувати співвідношення AT/DT. Так, у стані спокою спортсмени з ПМК мали $0,70 \pm 0,25$ мс, а особи з контрольною групи – $0,79 \pm 0,26$ ($p > 0,05$). Після виконання субмаксимального наван-

таження показники AT/DT змінились до $0,97 \pm 0,34$ та $0,75 \pm 0,22$ відповідно ($p < 0,05$).

На порушення діастолічної функції ЛШ вказує і збільшення у представників основної групи величини співвідношення E/e' .

ВИСНОВКИ

1. Спортсмени з МАРС (ПМК 1ст, відкритим овальним вікном та аневризмами міжпередсердної перегородки) не мали статистично значущих відмінностей за показниками діастолічної функції лівого шлуночка серця в стані спокою.

2. Ранніми симптомами фізичного перенапруження серцево-судинної системи були ознаки порушення релаксації міокарда під час діастоли, що проявлялось у збільшенні співвідношення

між максимальною швидкістю ранньодіастолічного наповнення лівого шлуночка та максимальною тканинною швидкістю раннього діастолічного зміщення кільця мітрального клапана, що може використовуватись в якості ранньої ознаки фізичного перенапруження серцево-судинної системи і для діагностики резерву діастолічної функції міокарда.

3. Додатково до існуючих критеріїв оцінки діастолічної функції серця запропоновано враховувати співвідношення часу висхідної та низхідної частини ранньодіастолічної хвилі трансмітрального кровотоку, яке статистично

значущо зростає при порушенні розслаблення міокарда.

4. Різниця за рівнем релаксації міокарда під час діастоли при виконанні субмаксимальних фізичних навантажень у спортсменів з ПМК та відкритим овальним вікном вказує на менший функціональний резерв серця.

Перспективи подальших досліджень полягають у зіставленні ранніх ознак перенапруження діастолічної функції лівого шлуночка з показниками загальної та спеціальної фізичної працездатності у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диагностика сердечной недостаточности с помощью стресс-эхокардиографии / К.С. Шуленин, Г.Г. Хубулава, А.Л. Бобров [и др.] // Вестник Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 21-25.

2. Криволап Н.В. Диспластична кардіопатія у футболістів: особливості прояву залежно від віку, статі та спортивного стажу / Н. В. Криволап // Спортивна медицина. – 2014. – № 1. – С. 95-101.

3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации I пересмотр / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Г.А. Березовская [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2013. – № 1 (99). – С. 2-32.

4. Настанова з кардіології / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, В.В. Братусь [та ін.]; за ред. В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2009. – 1368 с.

5. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

6. Юмалин С.Х. Состояние миокарда у юных спортсменов по данным эхокардиографии / С.Х. Юмалин, Л.В. Яковлева, Р.М. Кофман / Соврем. проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 448.

7. Diastolic Stress Echocardiography: A Novel Noninvasive Diagnostic Test for Diastolic Dysfunction Using Supine Bicycle Exercise Doppler Echocardiography / J. W. Ha, J. K. Oh, P. A. Pelikka [et al.] // J. Amer. Society Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18, N 1. – P. 63-68.

8. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease / A. Diwan, M. McCulloch, G.M. Lawrie [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3281-3289.

9. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 438-448.

10. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association / G. F. Fletcher, P. A. Ades, P. Kligfield [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 873-934.

11. Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers / F. Knebel, S. Spethmann, S. Schattke [et al.] // Eur. J. Preventive Cardiology. – 2014. – Vol. 21, N 6. – P. 782-790.

12. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.

13. 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. 165-93.

14. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) / Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 415-437.

REFERENCES

1. Shulenin KS, Khubulava GG, Bobrov AL, Manchenko IV, Ulanova VI. [Stress-echocardiography in heart failure detection]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2010;3(31):21-25. Russian.

2. Krivolap NV. [Dysplastic cardiopathy in football players: characteristics of display depending on age, sex and sports experience]. Sportyvna medycyna. 2014;1:95-101. Ukrainian.

3. Zemtsovsky EV, Malev TG, Berzovska GA, et al. [Hereditary disorders of connective tissue in cardiology]. Russian journal of cardiology. 2013;1(19):2-32. Russian.

4. Kovalenko VM, Lutaj MI, Bratus' VV, Viktorov OP, Voronkov LG, et al. [Guide for cardiology]. Kovalenko VM, editor. Kiev: MORION; 2009;1368. Ukrainian.

5. Khalafyan AA. [STATISTICA 6. Statistic analysis]. Moscow: «Binom-Press»; 2007;512. Russian.
6. Yumalin SK, Yakovleva LV, Kofman RM. [The myocardium status in young athletes by echocardiography]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;3:448. Russian.
7. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:63–8.
8. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*. 2005;111:3281–9.
9. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur. J. Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48.
10. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873-934.
11. Knebel F, Spethmann S, Schattke S, et al. Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers. *Europ. J. Prevent. Card*. 2014;21(6):782-90.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr*. 2006;7:79-108.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009;10:165-93.
14. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr*. 2008;9(4):415-37.

Стаття надійшла до редакції
18.03.2015



УДК 616.831-005+616.12-008.318]:616.12-008.331.1-06:616.13-007.271

***В.А. Візір,
В.В. Школовий***

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ, ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ, АСОЦІЙОВАНУ З ОКЛЮЗІЙНО- СТЕНОТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ

*Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб 2
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Візір)
пр. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна
Zaporizhzhya State Medical University
Chair of Internal Diseases 2
Mayakovsky av., 26, Zaporizhzhya, 69035, Ukraine
e-mail: vvshkolovoy@gmail.com*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, оклюзійно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій, асиметрія мозкового кровотоку, лінійна швидкість кровотоку, порушення серцевого ритму та провідності
Key words: hypertension, occlusive-stenotic lesions of brachiocephalic arteries, cerebral blood flow asymmetry, linear velocity of blood flow, cardiac arrhythmias and conduction disturbances

Реферат. Особенности церебрального кровотока, нарушений сердечного ритма и проводимости у больных гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий. **Визир В.А., Школовой В.В.** Артериальная гипертензия - наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы в индустриально развитых странах. С целью установления особенностей церебрального кровотока, нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий, у 87 больных были изучены показатели мозгового кровотока с помощью дуплексного сканирования экстракраниальных артерий, проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ. Установлено, что линейная скорость кровотока существенно снижена в бассейнах внутренней сонной артерии, общей сонной артерии, асимметрия мозгового кровообращения имела место в русле внутренней сонной артерии. В структуре аритмий выявлены достоверные различия по единичным, парным желудочковым экстрасистолам и эпизодам неустойчивой желудочковой тахикардии. Это свидетельствует о прогрессирующем снижении эластично-тонических свойств сосудистой стенки, нарастании ригидности и извитости сонных артерий, более тяжелых нарушениях сердечного ритма и проводимости в условиях сочетанного течения артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Abstract. Features of cerebral blood flow, cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with essential hypertension stage II associated with occlusive and stenotic lesions of brachiocephalic arteries. **Vizir V.A., Shkolovoy V.V.** Arterial hypertension is the most common disease of the cardiovascular system in industrially advanced countries. With the aim to determine the characteristics of cerebral blood flow, disorders of cardiac rhythm and conduction in patients with stage 2 hypertension associated with stenotic and occlusive lesions of brachiocephalic arteries, cerebral blood flow indicators were studied in 87 patients using duplex scanning of extracranial arteries and Holter ECG monitoring. It was established that linear blood flow velocity was considerably decreased in the basins of the internal and common carotid artery; cerebral blood flow asymmetry was present in the course of the internal carotid artery. Evidence-based differences in structure of arrhythmias were revealed by single and paired ventricular extrasystoles, as well as episodes of unstable ventricular tachycardia. All this indicates the progressive decrease of elasticity and tonicity of vessel walls, intensified rigidity and sinuosity of carotid arteries, more severe disorders of cardiac rhythm and conduction in case of simultaneous hypertension and atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи в індустріально розвинених країнах. У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні АГ відіграє провідну роль та істотно впливає на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [1, 11].

Серед прогностичних критеріїв АГ широко обговорюються перспективи вивчення субклінічних уражень органів-мішеней, оскільки їх асимптомні зміни є найважливішими проміжними стадіями формування та прогресування АГ [5, 9]. Ремоделювання серцево-судинної системи – з одного боку – це ускладнення АГ, а з іншого – фактор її прогресування. Ураження судин при АГ включає дисфункцію ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа магістральних артерій і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу [4]. При цьому спостерігається зменшення перфузії органів, у тому числі головного мозку [8]. Особливо несприятливого перебігу АГ набуває при поєднанні з атеросклеротичним ураженням сонних артерій [11].

Оклюдійно-стенотичні ураження каротид формують особливий нейрогуморальний статус у хворих на АГ [13]. При цьому активація пресорних нейрогуморальних систем може при-

зводити до розвитку широкого спектру порушень ритму серця аж до раптової аритмогенної смерті [15]. Удосконалення технологій вивчення біоелектричної активності серцевого м'яза дозволяє реєструвати прояви електричної негомогенності міокарда як предикторів розвитку клінічно маніфестних порушень ритму, навіть за відсутності клінічної симптоматики [14]. Електрична негомогенність міокарда може клінічно проявлятися як суправентрикулярними, так і шлуночковими аритміями [6, 7]. Серед порушень функції провідності у хворих на АГ реєструються атріо-вентрикулярні блокади різних ступенів та блокади ніжок пучка Гіса [3]. Однак бракує досліджень, де б вивчалися порушення серцевого ритму та провідності у пацієнтів з АГ, асоційованою з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій.

Враховуючи наявність широкого спектру порушень серцевого ритму та провідності у хворих на АГ на тлі формування особливого нейрогуморального статусу, актуальним на сьогоднішній день є встановлення взаємозв'язку виникнення аритмій з порушенням брахіоцефального кровотоку.

Мета – встановити особливості церебрального кровотоку та порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу

II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням знаходилося 87 пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст. та 30 умовно здорових осіб у віці 36-75 років. Середній вік хворих становив $48,4 \pm 2,08$ року, з них чоловіків – 39 (45%), жінок – 48 (55%). Критеріями включення хворих у дослідження були наявність АГ, вік хворих більше 18 років, письмова добровільна згода на участь у дослідженні. Як критерії виключення були використані такі: гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації, мозковий інсульт або мозкові крововиливи в анамнезі, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність (III, IV ФК за NYHA), вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, дисфункція щитоподібної залози.

Відібрані згідно з критеріями включення/виключення хворі були розподілені на дві групи. Першу групу склали 42 пацієнти з АГ, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій (ОСУ БЦА), другу – 45 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст.

Всім хворим проводилося дуплексне сканування екстракраніальних артерій за допомогою доплерівського діагностичного ультразвукового апарата MyLab50X, Італія. Були візуалізовані плечоголовний стовбур, проксимальні відділи підключичних артерій, загальні, внутрішні, зовнішні сонні артерії у трьох площинах. При аналізі даних оцінювались такі кількісні характеристики кровотоку: лінійна швидкість кровотоку (V_{max}); кінцева діастолічна швидкість кровотоку (V_{min}); середня максимальна швидкість кровотоку ($V_{сер}$); резистивний індекс (RI); пульсативний індекс (PI) [12].

Порушення серцевого ритму та провідності виявлялися шляхом проведення Холтеровського моніторингу ЕКГ (система холтеровська "Кардіосенс АД", Україна). Пацієнти під час дослідження дотримувалися звичного режиму дня. Тривалість моніторингу становила 24 години. При цьому під час дослідження обстежувани вели так званий щоденник пацієнта для зіставлення зареєстрованого запису ЕКГ і дій пацієнта в цей момент, а також зміни самопочуття хворого [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням програми "STATISTICA® 6.0 for Windows" (StatSoft Inc.) із застосуванням параметричних методів.

Досліджувані величини представлені у вигляді вибіркового середнього значення \pm його середнє квадратичне відхилення. З метою встановлення характеру та ступеня взаємозв'язку між показниками, що вивчались, застосовувався метод кореляційного аналізу. Статистично значущими прийняті відмінності досліджуваних показників за величиною рівня значущості p , що не перевищує 0,05 [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 1), що лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, порівняно з II групою і контролем, виявилася нижчою на 25,4% і 13,8% ($p < 0,05$) відповідно в басейні правої загальної сонної артерії (Заг. СА), на 35,4% і 34,4% ($p < 0,05$) - у руслі правої внутрішньої сонної артерії (ВСА) і на 21,2% та 19,1% ($p < 0,05$) - в лівій ВСА. У руслі зовнішньої сонної артерії (ЗСА) справа та зліва ЛШК у хворих I групи була меншою, порівняно з пацієнтами з ГХ II ст., на 6,9% і 3,6% відповідно, а з контрольною вибіркою – на 15,5% і 12,8%.

У басейні лівої Заг. СА цей показник у хворих з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, виявився достовірно нижчим, ніж у пацієнтів II групи на 14,4% ($p < 0,05$), на відміну від групи контролю, де не виявили статистично значущої відмінності, і різниця становила 8,6%.

Порівнюючи ЛШК у басейнах сонних артерій справа і зліва, були отримані такі дані: у пацієнтів I групи спостереження ЛШК у руслі лівої Заг. СА, лівої ВСА була вірогідно вищою на 8,6% ($p < 0,05$) і 24,5% ($p < 0,05$) порівняно з правою Заг. СА та правою ВСА відповідно, на відміну від ЗСА, де не спостерігалася статистично значущої різниці за цим показником – 6,6%.

Аналізуючи показник PI в обстежених осіб, були отримані такі результати: пульсативний індекс у хворих I групи спостереження виявився достовірно меншим від цього показника пацієнтів з ГХ II ст. та контрольної вибірки на 45,9% ($p < 0,05$) і 30,5% ($p < 0,05$) відповідно в правій Заг. СА, на 26,5% ($p < 0,05$) і 26,1% ($p < 0,05$) в басейні правої ВСА, на 12,6% ($p < 0,05$) і 14,5% ($p < 0,05$) в лівій ВСА, на 21,7% ($p < 0,05$) і 18,2% ($p < 0,05$) у руслі правої ЗСА, на 24,9% ($p < 0,05$) і 3,2% ($p < 0,05$) в басейні лівої ЗСА. Пульсативний індекс у руслі лівої Заг. СА у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, мав вірогідне нижче значення, порівняно з II групою, на 33,8% ($p < 0,05$), на відміну від контрольної вибірки, де не спостерігалася статистично значуща різниця – 13,8%.

Показники мозкового кровотоку в обстежених осіб

		Контрольна група (n=30)			Група I (n=42)			Група II (n=45)		
		Заг. СА	ВСА	ЗСА	Заг. СА	ВСА	ЗСА	Заг. СА	ВСА	ЗСА
Vmax, см/с	D	56,6 ±1,66	67,4 ±2,7	70,2 ±3,01	48,78 ±1,04*#	44,2 ±2,52*#	59,3 ±2,1*	65,37 ±1,28	68,4 ±2,7	63,7 ±3,07
	S	58,4 ±1,78	72,3 ±1,34	63,5 ±1,6	53,36 ±2,17#	58,55 ±1,48*#	55,4 ±1,9*	62,34 ±1,43	74,3 ±1,34	57,44 ±1,7
Vсер, см/с	D	23,12 ±2,1	28,4 ±1,64	28,4 ±0,75	26,77 ±1,85	25,67 ±1,81	22,4 ±0,6	21,32 ±1,9	24,2 ±1,14	21,1 ±0,74
	S	23,7 ±2,4	32,5 ±1,12	30,48 ±0,3	25,31 ±1,55	28,44 ±0,71	24,9 ±0,9	20,7 ±2,7	26,5 ±1,77	22,9 ±0,65
Vmin, см/с	D	8,38 ±0,6	15,9 ±0,35	12,6 ±0,43	9,71 ±0,5	9,95 ±0,35	11,2 ±0,4	11,87 ±0,7	16,3 ±0,43	12,4 ±0,52
	S	8,65 ±0,72	17,4 ±0,34	12,3 ±0,53	9,86 ±0,54	13,39 ±0,34	9,7 ±0,3	10,4 ±0,81	17,02 ±0,55	10,4 ±0,26
RI, ум.од.	D	0,85 ±0,01	0,73 ±0,02	0,84 ±0,02	0,8 ±0,007	0,77 ±0,008	0,8 ±0,01	0,81 ±0,01	0,78 ±0,01	0,8 ±0,02
	S	0,81 ±0,005	0,74 ±0,01	0,82 ±0,01	0,81 ±0,006	0,77 ±0,01	0,8 ±0,01	0,83 ±0,004	0,8 ±0,03	0,83 ±0,01
PI, ум.од.	D	2,1 ±0,19	1,8 ±0,04	2,2 ±0,01	1,46 ±0,08*#	1,33 ±0,07*#	1,8 ±0,01*#	2,7 ±0,13	1,81 ±0,04	2,3 ±0,01
	S	2,0 ±0,31	1,86 ±0,02	1,86 ±0,02	1,72 ±0,06#	1,59 ±0,01*#	1,8 ±0,01*#	2,6 ±0,22	1,82 ±0,02	2,4 ±0,03

Примітки: достовірність різниці з групою контролю: * - p<0,05; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # - p<0,05.

За іншими показниками мозкового кровотоку (Vmin, Vсер, RI) не було виявлено достовірної різниці між групами спостереження.

Таким чином, зниження швидкісних показників кровотоку, зменшення пульсативного індексу у пацієнтів I групи є відображенням прогресуючого зниження еластично-тонічних властивостей судинної стінки, наростання ригідності та звивистості сонних артерій в умовах поєднаного перебігу АГ та каротидного атеросклерозу.

Порушення серцевого ритму (табл. 2) були виявлені у 25 хворих першої клінічної групи і характеризувалися наявністю суправентрикулярних екстрасистол у 13 пацієнтів та пароксизмі фібриляції передсердь у 5 хворих. 7 пацієнтів мали шлуночкові аритмії: екстрасистолы та епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії. На відміну від першої групи спостереження, друга клінічна група мала тільки 7 пацієнтів з суправентрикулярними екстрасистолами, 3 пацієнтів з передчасними скороченнями шлуночків та 2 хворих з епізодами фібриляції передсердь.

Серед порушень функції провідності в першій клінічній групі 3 хворих мали АВ-блокаду I ст. і

один пацієнт був з блокадою правої ніжки пучка Гіса, на відміну від хворих з ГХ II ст., де спостерігався 1 випадок АВ-блокади I ст. У пацієнтів контрольної групи були виявлені суправентрикулярні екстрасистолы у 2 осіб.

Аналізуючи кількісний склад порушень серцевого ритму (табл. 3), були отримані такі результати: за надшлуночковими аритміями I група дослідження переважала II групу на 6,1%, а контрольну вибірку – на 55,8% (p<0,05). Градація шлуночкових порушень ритму проводилась за Руан. При цьому в пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, мали місце вірогідно вищі, порівняно з хворими на ГХ II ст., значення одиничних, парних вентрикулярних екстрасистол і становили 33,4% (p<0,05) та 55,3% (p<0,05) відповідно. Не було виявлено достовірної різниці між порівнюваними групами щодо поліморфних шлуночкових екстрасистол, при цьому різниця становила 15,3% на користь I групи дослідження. За епізодами шлуночкової тахікардії пацієнти з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, продемонстрували статистично значущі відмінності як з контрольною, так і з II групою спостереження.

Порушення серцевого ритму та провідності в обстежених осіб

Тип порушення серцевого ритму або провідності	Контрольна група (n=30)	Група I (n=42)	Група II (n=45)
Суправентрикулярні екстрасистоли	2 (7%)	13 (41%)	7 (11%)
Шлуночкові аритмії	-	7 (12%)	3 (5%)
Епізоди фібриляції передсердь	-	5 (8%)	2 (3%)
AV-блокада I ст.	-	3 (5%)	1 (2%)
Блокада правої ніжки пучка Гіса	-	1 (2%)	-

Обидві групи дослідження достовірно відрізнялися за шлуночковими порушеннями ритму з контрольною вибіркою. По одному пароксизму фібриляції передсердь мали 5 пацієнтів I групи дослідження, в той же час, тільки у 2 хворих з ГХ II ст. спостерігався епізод фібриляції передсердь. Тривалість цих пароксизмів становила 10-30 сек. У 2 пацієнтів з АГ, асоційованою з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій, вони клінічно маніфестували, що знайшло своє відображення в щоденнику хворого.

Проведений кореляційний аналіз між показниками, що характеризують мозковий кровоток, та середньою кількістю надшлуночкових і шлуночкових порушень серцевого ритму дозволив встановити наявність позитивної кореляції між значенням ЛШК та передчасними скороченнями шлуночків ($r=0,44$, $p<0,05$). При цьому асиметрія мозкового кровотоку продемонструвала позитивний кореляційний зв'язок як з надшлуночковими ($r=0,48$, $p<0,05$), так і зі шлуночковими екстрасистолами ($r=0,54$, $p<0,05$).

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму ($M\pm m$)

Кількість аритмій	Контрольна група (n=30)	Група I (n=42)	Група II (n=45)
Суправентрикулярні аритмії	102,4±18,8	231,55±15,6*	217,4±16,4*
Одиничні вентрикулярні екстрасистоли	-	122,82±15,4*#	81,78±13,4*
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли	-	33,68±12,2*	28,52±11,4*
Парні вентрикулярні екстрасистоли	-	20,6±4,12*#	9,2±3,78*
Епізоди шлуночкової тахікардії	-	3,67±1,53*#	-

Примітки: достовірність різниці з групою контролю: * - $p<0,05$; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # - $p<0,05$.

ВИСНОВКИ

1. Формування атеросклеротичних уражень у хворих на ГХ II ст. призводить до вірогідного зниження ЛШК, РІ в басейнах ВСА, Заг. СА., при цьому асиметрія кровотоку у руслі ВСА сягала 25% ($p<0,05$).

2. У структурі порушень серцевого ритму пацієнти з наявністю ОСУ БЦА мали достовірно вищу кількість одиничних – на 33,4% ($p<0,05$),

парних екстрасистол - 55,3% ($p<0,05$), епізодів нестійкої вентрикулярної тахікардії порівняно з хворими на ГХ II ст.

3. Асиметрія мозкового кровотоку у хворих на каротидний атеросклероз продемонструвала позитивний кореляційний зв'язок як з надшлуночковими ($r=0,48$, $p<0,05$), так і зі шлуночковими екстрасистолами ($r=0,54$, $p<0,05$).

Перспективою подальшого наукового пошуку в цьому напрямі є дослідження особливостей нейрогуморального статусу у хворих на ГХ II ст.,

асоційованої з ОСУ БЦА, та оптимізація антигіпертензивної терапії з урахуванням виявлених порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — № 2. — С. 13-18.
2. Жарінов О.Й. Холтерівське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання / О.Й. Жарінов, М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 122-127.
3. Искендеров Б.Г. Частота и характер нарушений ритма и проводимости сердца у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами гипертонической болезни / Б.Г. Искендеров, Т.Н. Вакина, Т.М. Шибаета // Клинич. медицина. — 2004. — № 8. — С. 21-24.
4. Коваленко В.М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В.М. Коваленко, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко. — К.: МОРІОН, 2010. — С. 262-269.
5. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. — К.: Бізнес Поліграф, 2007. — 128 с.
6. Кондратюк В.Є. Вікові особливості структурно-функціонального стану серця та артерій еластичного типу, системної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В.Є. Кондратюк, Л.М. Єна // Журнал АМН України. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 98-115.
7. Кондратюк В.Є. Статеві відмінності структурно-функціонального стану серця та судин, системної та інтракардіальної гемодинаміки, біоелектричної активності та гомогенності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу літнього віку з супутнім цук-

- ровим діабетом 2 типу / В.Є. Кондратюк // Пробл. старения и долголетия. — 2009. — Т. 18, № 2. — С. 210-222.
8. Масляева Л.В. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Масляева, Л.А. Резник, С.Н. Коваль // Укр. терапевт. журнал. — 2005. — № 3. — С. 62-66.
9. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко. — Донецк: Издат. Заславский А.Ю., 2011. — 288 с.
10. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. — 3-е изд. — М.: Бином-Пресс, 2007. — 512 с.
11. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur.Heart. J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462 - 1536.
12. Aaslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aaslid // Transcranial Doppler / eds.: Newell D.W., Aaslid R. — New York: Raaven, 1992. — 500 p.
13. Ferrario C.M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C.M. Ferrario, W.B. Strawn // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98, Suppl. 1. — P. 121-128.
14. Vester E.G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / E.G. Vester // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 133, Suppl. 8. — P. 261-265.
15. Yiu K.H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications / K.H. Yiu, H.F. Tse // J. Hum. Hypertens. — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 380-388.

REFERENCES

1. Gorbas' IM. [The epidemiology of major risk factors for cardiovascular disease]. Arterial'naya gipertenziya. 2008;2:13-18. Ukrainian.
2. Zharinov OJ. [Holter monitoring of electrocardiogram: the evolution of clinical use, diagnostic possibilities, indications]. Ukraïns'kiy kardiologichniy zhurnal. 2004;1:122-7. Ukrainian.
3. Iskenderov BG, Vakina TN, Shibaeva TM. [The frequency and nature of arrhythmias and conduction disorders of the heart in patients with different clinical and pathogenetic variants of hypertension]. Klynycheskaja medycyna. 2004;8:21-24. Russian.
4. Kovalenko VM. [Hypertension guide]. MORION. 2010;262-9. Ukrainian.
5. Kovalenko VM. [Cardiovascular diseases. The classification, standards for diagnosis and treatment]. Biznes Poligraf. 2007;128. Ukrainian.
6. Kondratjuk VJe, Jena LM. [Age features of structural and functional state of the heart and arteries of

- elastic type, systemic hemodynamics, myocardial bioelectrical activity in hypertensive patients]. Zhurnal AMN Ukrainy. 2009;15(1):98-115. Ukrainian.
7. Kondratjuk VJe. [Sex differences in structural and functional state of the heart and vascular system and intracardial hemodynamics of bioelectrical activity and myocardium homogeneity in hypertensive patients with concomitant elderly type 2 diabetes]. Problemi stareniya i dolgoletiya. 2009;18(2):210-22. Russian.
8. Maslyayeva LV, Reznik LA, Koval' SN. [Features of the heart and blood vessels remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes]. Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal. 2005;3:62-66. Russian.
9. Sirenko YuN. [Hypertensive disease and arterial hypertension]. Izdatel' Zaslavskiy AYU. 2011;288. Russian.
10. Halafjan AA. [STATISTICA 6. Statistical analysis of data: text book]. Binom-Press. 2007;512. Russian.

11. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2007;28:1462-536.

12. Aaslid R. Cerebral hemodynamics. In Newell DW, Aaslid R, editors. Transcranial Doppler. New York: Raaven; 1992;500.

13. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory

mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2006;98 (1):121-8.

14. Vester EG. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. Dtsch. Med. Wochenschr. 2008;133(8):261-5.

15. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. J. Hum. Hypertens. 2008;22(6):38.

Стаття надійшла до редакції
12.12.2014



УДК 616.334-002-008.1.3:576.31

Ю.М. Степанов¹,
О.М. Коваленко²,
А.В. Саленко³

ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНИЙ РЕФЛЮКС ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ВИРАЖЕНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»¹

пр. ім. газети «Правда», 96, Дніпропетровськ, 49074, Україна

ДЗ «Дорожня лікарня» державного підприємства «Одеська залізниця»²
Одеса, 65000, Україна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»³

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

SI «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»¹

Newspaper "Pravda" av., 96, Dnipropetrovsk, 49074, Ukraine

SI «Railway Hospital» of State Enterprise «Odessa Railway»²

Odesa, 65000, Ukraine

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»³

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: gastrodnepr@ukr.net

Ключові слова: хронічний гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, жовчні кислоти

Key words: chronic gastritis, duodenogastral reflux, bile acids

Реферат. Дуоденогастральний рефлюкс и его влияние на выраженность морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Степанов Ю.М., Коваленко А.Н., Саленко А.В. Среди заболеваний гастродуоденальной зоны одно из ведущих мест занимает хронический гастрит (ХГ). Одна из его форм – это рефлюкс-гастрит, в основе которого лежит длительный заброс дуоденального содержимого в антральный отдел желудка, так называемый дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Известно, что под действием желчных кислот и панкреатического сока возникает стойкая воспалительная реакция слизистой оболочки желудка (СОЖ), что приводит к возникновению хронического антрального гастрита с последующим поэтапным развитием атрофии, появлением метаплазии и дисплазии. Поэтому целью нашей работы стало изучение влияния ДГР на течение ХГ и морфологические изменения в СОЖ. Под наблюдением находилось 70 больных хроническим РГ, в возрасте от 22 до 59 лет, в среднем 43,5±1,2 года. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 19 до 39 лет. В результате проведенного исследования

установлено, что больше всего больных беспокоит болевой и диспептический синдромы. При изучении содержания желчных кислот в желудочном соке у всех обследованных больных выявлено их повышенный уровень ($1,42 \pm 0,05$ г/л) по сравнению с контрольной группой ($0,65 \pm 0,04$ г/л). Также проанализировано содержание желчных кислот в группах больных РГ с атрофией и без атрофии и доказана роль ДГР как самостоятельного фактора реструктурирующих изменений СОЖ при хроническом РГ.

Abstract. Duodenogastral reflux and its influence on manifestation of morphological changes of gastric mucosa. Stepanov Yu.M., Kovalenko A.N., Salenko A.V. Among the diseases of the gastroduodenal zone chronic gastritis (CG) occupies one of the leading positions. One of the main forms of CG is reflux gastritis (RG) based on long-term location of duodenal content in the gastric antrum, so-called duodenal reflux (DR). It is well known that stable inflammatory response of the gastric mucosa (GM) appears under the influence of bile acid and gastric juice, leading to chronic antral gastritis followed by gradual development of atrophy, metaplasia and dysplasia appearance. Therefore the aim of our work was to investigate the influence of the DR on the course of chronic hepatitis and morphological changes in the gastric mucosa. We observed 70 patients with chronic RG, aged from 22 to 59 years, average age – $43,5 \pm 1,2$ years. The control group consisted of 25 healthy individuals of both sexes aged from 19 to 39 years. As a result it was found out that pain and dyspeptic syndromes caused problems most of all. While studying the content of bile acids in gastric juice of all patients examined it was higher ($1,42 \pm 0,05$ g/L) in comparison with the control group ($0,65 \pm 0,04$ g/L). Content of bile acids in groups of RG patients with atrophy and without it was analyzed. The role of DR as an independent factor of recomposing changes in GM in chronic RG was proved.

Серед захворювань гастродуоденальної зони одне з провідних місць посідає хронічний гастрит (ХГ), який представляє собою хронічне захворювання, що характеризується розвитком низки морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ): збільшенням її круглоклітинної інфільтрації, порушенням регенерації епітелію залоз з подальшою поступовою атрофією епітеліальних клітин, заміщенням нормальних залоз сполучною тканиною та їх перебудовою по кишковому або пілоричному типу. Прогресуючі при ХГ структурні зміни СОШ супроводжуються різними порушеннями основних його функцій, відбиваючись у першу чергу на характері секреції соляної кислоти і пепсину.

Поширеність ХГ у популяції надзвичайно велика і за даними більшості дослідників становить 50-80% усього дорослого населення. З віком частота його збільшується: до 50 років ХГ мають 60% населення, від 50 до 70 років - 95% [2, 6].

При цьому значення ХГ визначається не тільки поширеністю, але й зв'язком його окремих форм з такими захворюваннями, як виразкова хвороба і рак шлунка.

Серед основних форм ХГ виділяють рефлюкс-гастрит (РГ), в основі якого лежить тривалий закид дуоденального вмісту в антральний відділ шлунка, так званий дуоденогастральний рефлюкс (ДГР).

Розвиток ДГР провокують недостатність сфінктерного апарату шлунково-кишкового тракту, порушення замикальної здатності ворота, підвищення інтрадуоденального тиску, антродуоденальна дисмоторика, що сприяє ретроградному току дуоденального вмісту, агресивний рефлюктат, що збільшує об'єм шлункового

вмісту. Дисмоторні зміни проявляються порушенням координації скорочувальної активності й евакуації, що призводить до розвитку гастро- або дуоденостазу, ретроградної перистальтики і виникнення рефлюксів. Ці порушення можуть поєднуватися між собою в різних комбінаціях: спазм ворота може поєднуватися з дуоденостазом та уповільненням евакуації при нормальній скорочувальній активності шлунка, а зниження тонуусу шлунка - з підвищеною скорочувальною активністю дванадцятипалої кишки, ДГР і зняттям ворота [1, 4, 5].

Патогенетичне значення при ДГР мають:

- шкідлива дія панкреатичних ферментів (трипсину), жовчних кислот (лізолецитину) на СОШ, стравоходу, ротової порожнини, що призводить до руйнування захисного муцинового бар'єру СОШ, стравоходу;

- зворотна дифузія водневих іонів у підслизовий шар шлунка;

- пошкодження жовчними кислотами рефлюктату мембран клітин епітелію, внаслідок чого клітини стають більш чутливими до факторів агресії, таких як соляна кислота, пепсин, інфекція *Helicobacter pylori* (Нр) [2].

Так, деякими авторами було показано, що жовчні кислоти і лізолецитин, що утворюється з лецитину жовчі під дією фосфоліпази А панкреатичного соку, при закиді у шлунок чинять цитолітичну дію на слизову оболонку, викликаючи руйнування ліпідних структур, дегенерацію шлункового слизу, вивільнення гістаміну. Під дією жовчних кислот і панкреатичного соку виникає стійка запальна реакція СОШ, що призводить до розвитку хронічного антрального гастриту з дисплазією і метаплазією епітелію,

вираженість якого корелює зі ступенем ДГР жовчі та ступенем інфікованості Нр [2, 7].

Поряд з цим є думка деяких фахівців, що ДГР суттєво не впливає на наявність та розвиток морфологічних змін у СОШ [8, 9]. Тож погляд на це питання лишається дискусійним та недостатньо вивченим.

Отже, метою нашої роботи стало вивчення впливу ДГР на клінічний перебіг ХГ та морфологічні зміни в СОШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До спостереження залучено 70 хворих на хронічний РГ, віком від 22 до 79 років, у середньому $45,5 \pm 1,2$ року. Серед них жінок 52 (74,3%) та чоловіків 18 (25,7%). Залежно від причин ДГР хворі були розподілені на три групи. I група – хворі на РГ при постхолецистектомічному синдромі (ПХЕС), II група – хворі на РГ при виразковій хворобі шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК), III група – хворі на РГ з неясною етіологією. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб обох статей віком від 19 до 59 років.

Діагноз хронічного РГ встановлювався на підставі комплексного обстеження із застосуванням сучасних методів дослідження. Проведена фіброгастродуоденоскопія (гастрофіброскоп фірми «Olympus», XR-20) із взяттям біоптатів з тіла, антрального відділу шлунка з найбільш вираженою ендоскопічною картиною запально-дистрофічних змін. Дослідження біоптатів проводилося за методикою Л.Й. Аруїна зі співавт. (1996). Для підтвердження та оцінки ступеня дуоденогастрального рефлюксу використано біохімічну методику, в основі якої

лежить взаємодія жовчних кислот з хлорним залізом у суміші з оцтовою та сірчаною кислотами. Кислотоутворюючу функцію шлунка вивчали за допомогою комп'ютерної рН-метрії за методикою В.Н. Чорнобрового.

Усі цифрові дані оброблялися за методом варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну величину (М), похибку середньоквадратичного відхилення (m). Різницею між величинами, які порівнювались, вважали вірогідною при $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження з'ясовано, що більш за все хворих турбував больовий та диспептичний синдроми. Так, у більшості хворих (82%) больовий синдром локалізувався в епігастральній ділянці, в 11,5% – у пілородуоденальній зоні. У 4,5% хворих відзначались больові відчуття в ділянці правого підреб'я, а у 2% хворих – у ділянці лівого підреб'я.

За характером частіше біль був періодичним (46 хворих, 65,7%). У 15 хворих (21,4%) біль не був пов'язаний із вживанням їжі й мав постійний характер, а в 9 хворих (12,9%) відзначалась безбольова форма РГ.

Зв'язок больового синдрому з прийманням їжі відзначено в 44 хворих (63%), у 21 (47,7%) з яких він був натще, у 9 пацієнтів (20,5%) біль виникав відразу або через 0,5 години після вживання їжі, а в решти хворих (14 - 31,8%) – через 1,5-2 години після їжі.

Також у обстежених хворих мали місце різноманітні диспептичні прояви, які залежно від причин виникнення ДГР розподілились таким чином (табл. 1).

Таблиця 1

Частота (%) диспептичних явищ у хворих на хронічний РГ залежно від причин ДГР

Симптоми	Причини виникнення ДГР		
	ПХЕС (n=24)	ВХШ та ДК (n=26)	РГ з неясною етіологією (n=20)
Відчуття переповнення шлунка	11,0	31,6	8,8
Важкість у шлунку	22,0	71,2	37,1
Гіркота у роті	33,0	29,5	31,5
Відрижка гірким	48,0	23,6	45,2
Печія	22,0	86,8	38,5
Нудота	60,0	51,0	62,0
Блювота жовчю	49,0	35,5	20,0
Здуття	18,0	14,2	16,3
Проноси	28,0	0	8,6
Нестійкий стілець	12,0	3,8	11,2
Закрепи	32,0	24,4	38,7

Як видно з наведеної таблиці, достовірної різниці ($p < 0,05$) залежно від причин виникнення ДГР виявлено не було, а описані вище диспептичні симптоми є характерними для клінічної картини хронічного гастриту.

Також нами була проаналізована середня тривалість захворювання залежно від причин виникнення ДГР (табл. 2).

За результатами таблиці встановлено, що тривалість захворювання була достовірно мен-

шою у групі хворих на РГ з неясною етіологією рефлюксу порівняно з РГ при ПХЕС та РГ при ВХШ та ДПК.

Результати фізикального обстеження були не інформативними, що корелює з літературними даними. Виконані лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) також мали неспецифічний характер.

Таблиця 2

Розподіл (%) хворих на хронічний РГ залежно від давності захворювання

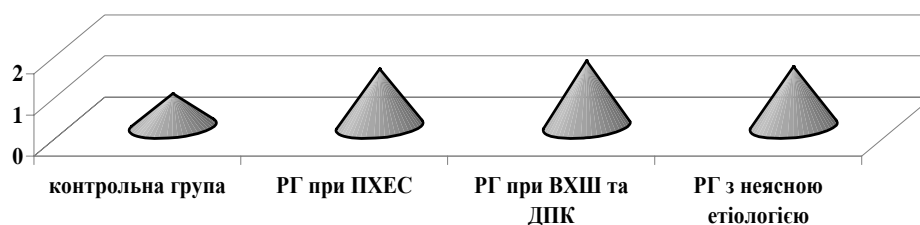
Групи хворих	Давність захворювання			
	до 3 років	3 - 5 років	5 – 10 років	> 10 років
РГ при ПХЕС (n=24, 100%)	23,0	29,2	39,8	9,0
РГ при ВХШ та ДПК (n=26, 100%)	15,8	23,2	45,2	18,0
РГ з неясною етіологією ДГР (n=20, 100%)	59,4*	42,5	2,0**	2,0**

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ у порівнянні з групами.

Також було проведено аналіз вмісту жовчних кислот у шлунковому соці у всіх обстежених хворих та в контрольній групі. Так, у хворих на хронічний РГ вміст жовчних кислот становив $1,42 \pm 0,05$ г/л, тоді як у здорових вміст жовчних кислот дорівнював $0,65 \pm 0,04$ г/л, тобто в 2 рази менше ($p < 0,001$).

Подальший аналіз індивідуальних даних показав, що в 16 (22,8%) хворих були нормальні

рівні жовчних кислот у шлунковому вмісті, від 0,52 до 0,9 г/л, у середньому $0,7 \pm 0,08$ г/л. Вміст жовчних кислот на рівні 1 ст. ДГР встановлений у 32 (46,0%) хворих, в середньому $1,2 \pm 0,04$ г/л, 2 ст. – у 15 (21,4%) хворих, в середньому $1,65 \pm 0,02$ г/л, 3 ст. – у 2 (2,9%) – $2,0 \pm 0,04$ г/л, 4 ст. – у 5 (6,9%) – $2,0 \pm 0,06$ г/л. Тобто, більшість хворих мала ДГР 1 та 2 ст. Залежно від причини ДГР дані за групами не відрізнялись (рис. 1).



Рівень жовчних кислот у шлунковому соці у хворих на хронічний РГ залежно від фону ДГР

За даними, наведеними на рисунку, у середньому підвищені рівні жовчних кислот спосте-

рігались у всіх групах хворих на хронічний РГ, незалежно від фонові причини рефлюксу

($p > 0,05$). У хворих на хронічний РГ з неясною етіологією концентрація жовчних кислот у шлунковому соці зафіксована на рівні $1,46 \pm 0,08$ г/л. При дослідженні хворих на хронічний РГ при ВХШ та ДПК концентрація жовчних кислот знаходилась на рівні $1,6 \pm 0,02$ г/л. А у хворих на хронічний РГ при ПХЕС концентрація жовчних кислот у шлунковому соці встановлена на рівні $1,4 \pm 0,08$ г/л, що також перевищує фізіологічний вміст.

Відомо, що під дією жовчних кислот і панкреатичного соку виникає стійка запальна реакція СОШ, що призводить до виникнення хронічного антрального гастриту з подальшим поетапним розвитком атрофії, появою метаплазії і дисплазії. Саме тому нами було вивчено рівень жовчних кислот у шлунковому соці залежно від наявності перебудовних змін слизової оболонки. Для цього при гістологічному дослідженні біоптатів кожна

група була умовно розподілена на дві підгрупи (з наявністю та без атрофії, табл. 4).

Як видно з наведеного матеріалу, достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня жовчних кислот у шлунковому соці порівняно з контрольною групою було виявлене у хворих на РГ з атрофією СОШ і найбільш виражене у пацієнтів на РГ при ПХЕС ($1,32 \pm 0,14$). У пацієнтів на РГ з явищами атрофії рівень жовчних кислот теж був збільшеним, але достовірної різниці виявлено не було. Таким чином, незалежно від фонового захворювання, середній рівень жовчних кислот при наявності атрофії відрізнявся достовірно від рівня жовчних кислот здорових ($p < 0,001$), на відміну від рівня жовчних кислот без атрофії ($p > 0,05$), що доводить самостійну роль ДГР у виникненні перебудовних змін СОШ при хронічному РГ.

Таблиця 4

Рівень жовчних кислот у шлунковому соці у хворих на РГ різної етіології залежно від наявності атрофії СОШ

Групи хворих	Рівень жовчних кислот, (г/л).	Достовірність порівняно з контрольною групою
Контрольна група	$0,65 \pm 0,04$	
РГ при ПХЕС з атрофією	$1,32 \pm 0,14$	$< 0,001$
РГ при ПХЕС без атрофії	$0,88 \pm 0,06$	$> 0,05$
РГ при ВХШ та ДК з атрофією	$1,25 \pm 0,10$	$< 0,001$
РГ при ВХШ та ДК без атрофії	$0,92 \pm 0,18$	$> 0,05$
РГ з неясною етіологією рефлюксу з атрофією	$1,15 \pm 0,12$	$< 0,001$
РГ з неясною етіологією рефлюксу без атрофії	$0,78 \pm 0,12$	$> 0,05$

ВИСНОВКИ

1. Клінічний перебіг хронічного гастриту на тлі ДГР характеризується появою больового синдрому після прийому їжі та більшою вираженістю диспептичних змін.

2. У хворих на хронічний РГ виявлено підвищений рівень жовчних кислот у шлунковому соці, порівняно зі здоровими особами, незалежно від фонові причини рефлюксу ($p < 0,05$).

3. При наявності атрофії в СОШ у хворих на РГ виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення середнього рівня жовчних кислот порівняно з показниками здорових осіб.

4. Відсутність статистично значущої різниці у вмісті середнього рівня жовчних кислот у групах хворих на РГ з атрофією та без атрофії свідчить про самостійну та переважну роль саме ДГР у підвищенні цього показника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буфан М.М. Порівняльна ефективність комплексного та оптимізованого лікування хворих на хронічний гастрит з дуоденальною регургітацією / М.М. Буфан // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 6-10.

2. Звягинцева Т.Д. Хронический гастрит / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко // Ліки України. – 2012. – № 3-4(2). – С. 28-32.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel

/ С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

4. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / И.В. Маев, Д.Д. Андреев, Д.Т. Дичева // Cons. Med. – 2013. – № 8. – С. 30-34.

5. Осадчук А.М. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии / А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, М.Г. Палушкина // Мед. альманах. – 2012. – № 1. – С. 29-34.

6. Степанов Ю.М. Содержание сывороточного гастрин у пациентов с рефлюкс-гастритом /

Ю.М. Степанов, Л.Н. Мосийчук, А.Н. Коваленко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 2. – С. 32-36.

7. Функціональні захворювання органів травлення: навч. посібник / Т.Д. Звягінцева, О.І. Сергієнко, Чернобай А.І. [та ін.]. – Харків: Точка, 2010. – 167 с.

8. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery / B. Zobolas, G.H. Sakorafas, I. Kouroukli [et al.] // World J. Surg.— 2006.— Vol. 30, N 6.— P. 1043-1049.

9. Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy / K. Fukuhara, H. Osugi, N. Takada [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51, N 58. – P. 1241-1244.

REFERENCES

1. Bufan MM [Comparative effectiveness of integrated and optimized treatment of chronic gastritis with duodenal regurgitation]. *Praktychna medycina*. 2007;3:6-10. Ukraine.

2. Zvyagintseva TD, Gamanenko YK [Chronic gastritis] *Liky Ukraine*. 2012;3(2):28-32. Russian.

3. Statistical methods in biomedical research using Excel. 2 izd. K.: Morion-2001;408-15. Russian.

4. Maev IV, Andreev DD, Dycheva DT. [Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects]. *Cons. Med*. 2013;8:30-4. Russian.

5. Osadchuk AM, Davydykin IL, Palushkina MG. [Refractory form of gastroesophageal reflux disease. Actual and unsolved problems of conservative therapy]. *Med. almanax*. 2012;1:29-34. Russian.

6. Stepanov YuM, Mosiychuk LN, Kovalenko AN. [Serum gastrin levels in patients with reflux gastritis]. *Gastroenterology*. 2014;2:32-36. Russian.

7. Zvyagintseva TD. [Functional diseases of the digestive system] *Navchalnyi posibnyk*. Kharkiv: Tochka, 2010;167. Ukraine.

8. Zobolas B, Sakorafas G.H, Kouroukli I. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery. *World J. Sur*. 2006;6:1043-9.

9. Fukuhara K, Osugi H, Takada N. Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2004;58:1241-4.

Стаття надійшла до редакції
03.07.2015



УДК 616.12-008.331.1:613.25: 575.22:548.33

*Л.Н. Приступа,
І.О. Моїсеєнко**

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА C825T ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА VN3- СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

*Сумський державний університет, медичний інститут
кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна
Sumy state university, medical faculty
department of internal diseases
Ryms'kogo-Korsakova str., 2, Sumy, 40007, Ukraine
irina.olegovna85@gmail.com

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, C825T поліморфізм, GNB3, ожиріння
Key words: hypertension, C825T polymorphism, GNB3, obesity

Реферат. Распределение генотипов C825T полиморфизма гена β 3- субъединицы G-протеина у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. Приступа Л.Н., Моисеенко И.О. Целью исследования было изучение частоты генотипов C825T полиморфизма гена β 3-субъединицы G-протеина (GNB3) у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). В исследовании принимало участие 155 пациентов с верифицированным диагнозом АГ (основная группа) и 50 практически здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты основной группы были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: I - 35 пациентов с нормальной массой тела, II - 38 пациентов с избыточной массой тела, III - 82 пациента с ожирением. В работе использовали общеклинические, антропометрические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Достоверность различий частоты аллелей и генотипов определяли с помощью критерия χ^2 . Парное сравнение групп с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. Исследование распределения генотипов C825T полиморфизма гена GNB3 у пациентов с АГ в зависимости от ИМТ выявило статистически достоверное увеличение частоты генотипов C / T, T / T и T аллеля у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с пациентами с нормальной массой тела ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$). Риск увеличения массы тела у больных АГ носителей T аллеля в 2,2 раза выше, чем у носителей C аллеля. Доказано ассоциацию C825T полиморфизма гена GNB3 со склонностью к ожирению и избыточной массе тела у больных АГ.

Abstract. Distribution of genotypes C825T polymorphism G-protein β 3-subunit gene in patients with hypertension depending on body mass index. Prystupa L.N., Moisejenko I.O. The aim of the study was to investigate the frequency of genotypes of C825T polymorphism G-protein β 3-subunit gene (GNB3) in patients with arterial hypertension (AH), depending on body mass index (BMI). The study involved 155 patients with verified diagnosis of AH (study group) and 50 healthy individuals (control group). The patients of the main group were divided into 3 groups according to BMI: I - 35 patients with normal body weight, II - 38 patients with overweight, III - 82 patients with obesity. We used general clinical, anthropometric, instrumental, molecular-genetic and statistical methods. Probability of differences in the frequency of alleles and genotypes was determined using χ^2 criteria. Pairwise comparison of groups was made using nonparametric Mann-Whitney test. The difference was considered statistically significant at $p < 0,05$. Investigation of the distribution of genotypes C825T polymorphism GNB3 in patients with AH according to BMI showed statistically significant increase in the frequency of genotypes C / T and T / T and T allele in patients with overweight and obesity as compared with patients with normal body weight ($\chi^2 = 26.8$; $p < 0.001$). The risk of weight increase in AH patients with T allele carriers is 2.2 times higher than in C allele carriers. Association of C825T polymorphism of GNB3 with a tendency to obesity and overweight in patients with AH was proved.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних, складних та комплексних медико-соціальних проблем сучасної медицини [1]. Ризик серцево-судинних катастроф при АГ зростає пропорційно збільшенню індексу маси тіла (ІМТ). За даними сучасних досліджень, підвищення артеріального тиску (АТ) виявляється не тільки при ожирінні, але і при незначному збільшенні маси тіла, тому необхідно звертати особливу увагу як на пацієнтів з ожирінням, так і з надмірною масою тіла [6].

Ожиріння є хронічним поліетіологічним захворюванням, що пов'язане з низкою генетичних факторів, зміною функції ендокринної системи, обміну речовин, стилю життя і харчовими звичками особи [2]. В економічно розвинених країнах майже 50% населення має зайву вагу, при цьому у 30% з них спостерігається ожиріння. В Україні зайву вагу має кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік, близько 30% населення страждає від ожиріння [3].

Генетичні дослідження доводять асоціацію надмірної маси тіла та ожиріння з поліморфізмом генів ангіотензинперетворюючого фер-

менту, адипонектину, лептину, ліпази, β 3-субодініці G-протеїну (GNB3) та ін. [8]. У зв'язку з цим, велику увагу приділяють дослідженню нещодавно описаного C825T поліморфізму гена β 3-субодініці G-протеїну (GNB3).

G-протеїн складається з 3-х субодініць (α , β , γ), кожна з яких, при взаємодії медіатора і G-протеїн-пов'язаних рецепторів, може активувати безліч ефекторів, таких як іонні канали, фосфоліпазу C, аденілат-циклазну систему та ін., що у свою чергу призводить до клітинної відповіді, яка реалізується через гормональну секрецію. Аналіз генів α -субодініці (GNAS), β -субодініці (GNB) та γ -субодініці (GNG) виявив точковий поліморфізм у гені β 3-субодініці, розташованому в хромосомі 12p13, що полягає в заміні цитозину (C) на тимін (T) у 825-й позиції (C825T), що відповідає за передачу сигналів від мембранних рецепторів до внутрішніх структур [14].

Перші дослідження цього поліморфізму німецькими вченими продемонстрували асоціацію C825T поліморфізму гена GNB3 зі схильністю до ожиріння та надлишкової маси тіла в осіб різних національностей [16]. Ці результати знайшли

підтвердження і в подальших дослідженнях [15]. Низкою досліджень встановлено, що Т алель асоційований з накопиченням жирової тканини в тілі, а питома вага жирової тканини у носіїв Т/Т генотипу значно вища, ніж у носіїв С/С та С/Т генотипів [12, 17]. Крім того, Т/Т та С/Т генотипи є прогностично сприятливішими щодо інтенсивності втрати ваги, ніж С/С генотип у пацієнтів з ожирінням [11].

Проте дослідження, проведені японськими вченими, показали, що С825Т поліморфізм впливає на ліпідний обмін і не асоційований з АГ, ожирінням, резистентністю до інсуліну, цукровим діабетом [13].

Зважаючи на суперечливі результати дослідників та відсутність даних про частоту генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ в Україні, метою цього дослідження було вивчення частоти генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ залежно від ІМТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні брали участь 155 пацієнтів з верифікованим діагнозом АГ (основна група) та 50 практично здорових осіб (контрольна група). Діагноз АГ ґрунтувався на критеріях ВООЗ (1999) та рекомендаціях Українського товариства кардіологів (2012) [5].

ІМТ розраховувався за формулою: маса тіла (кг)/вимірний зріст (м²). ІМТ до 24,9 кг/м² приймали за нормальну масу тіла, 25,0–29,9 кг/м² – надлишкову масу тіла, а понад 30 кг/м² – ожиріння [2]. Пацієнти основної групи були розподілені на 3 групи залежно від ІМТ. І групу склали 35 пацієнтів з нормальною масою тіла, ІІ

групу – 38 пацієнтів із надмірною масою тіла, ІІІ групу – 82 пацієнти з ожирінням.

Визначення поліморфізму С825Т гена GNB3 (rs5443) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів [14].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21. Вірогідність відмінностей частоти алелів і генотипів визначали за допомогою критерію χ^2 . Для парного порівняння груп використовували непараметричний тест Манна-Уїтні. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$. Для опису відносного ризику розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ) та довірчий інтервал (ДІ) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз розподілу генотипів і алелів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у контрольній групі показав, що 28 осіб (56%) були гомозиготні за С алелем (С/С генотип), 19 осіб (38%) – гетерозиготні (Т/С), 3 особи (6%) – гомозиготи за Т алелем (Т/Т генотип), а частота алелю С становила 56%, Т – 44%. Розподіл генотипів та алелів у хворих на АГ такий: 49 осіб (31,6%) були гомозиготні за С алелем (С/С генотип), 86 осіб (55,5%) – гетерозиготні (Т/С), 20 осіб (12,9%) – гомозиготи за Т алелем (Т/Т генотип), частота алелю С становила 31,6%, Т – 68,4%. Аналізуючи розподіл частот генотипів С/С, С/Т та Т/Т за С825Т поліморфізмом у контрольній та основній групах, виявлено статистично значущу різницю ($p=0,02$).

Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ залежно від ІМТ представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Показник	Групи					
	I, n=35		II, n=38		III, n=82	
	n	%	n	%	n	%
С/С генотип	16	45,7	11	29	22	26,8
С/Т генотип	14	40	23	60,5	49	59,8
Т/Т генотип	5	14,3	4	10,5	11	13,4
С алель	16	45,7	11	28,9	22	26,8
Т алель	19	54,3	27	71,1	60	73,2
χ^2			26,8			
p			<0,001			

Примітки: n – кількість пацієнтів; χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – показник вірогідності відмінностей.

Встановлено, що Т алель у групі з надмірною масою тіла зустрічається на 16,8% частіше, ніж у групі з нормальною масою тіла, в свою чергу Т алель у групі з ожирінням зустрічається на 18% частіше, ніж у групі з нормальною масою тіла. Різниця частоти Т алеля між хворими з надмірною масою тіла та ожирінням не виявлено. У свою чергу, частота С алелю в групі з нормальною масою тіла превалює порівняно з такою у групах із зайвою вагою.

Таким чином, аналіз результатів генотипування за поліморфним локусом С825Т GNB3 виявив статистично значущі відмінності в

розподілі генотипів між групами пацієнтів із АГ залежно від ІМТ ($\chi^2=26,8$; $p<0,001$) та асоціацію Т алелю з підвищенням маси тіла. При проведенні попарного порівняння груп щодо розподілу частот генотипів, встановлено статистично значущу різницю між I та II, I та III, II та III групами ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ відповідно, за Манном-Уїтні).

Результати аналізу ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від С825Т поліморфізму гена GNB3 представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Аналіз ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від С825Т поліморфізму гена GNB3

Алелі	р	ВШ	95% ДІ	
			нижня межа	верхня межа
С	0,04	0,45	0,21	0,98
Т		2,22	1,02	4,83

Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ носіїв Т алелю у 2,2 рази вищий, ніж у носіїв С алелю. Статистично вірогідні дані отримані при визначенні ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у

хворих на АГ залежно від генотипу за С825Т поліморфізмом гена GNB3.

Результати аналізу ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від статі представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Аналіз ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі

Стать	р	ВШ	95% ДІ	
			нижня межа	верхня межа
Чоловіки	0,89	1,023	0,74	1,42
Жінки		0,970	0,63	1,5

Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від статі виявився статистично не вірогідним ($p=0,89$).

Дані проведеного аналізу ризику виникнення АГ залежно від генотипу за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у пацієнтів із різним ІМТ представлені в таблиці 4.

Вірогідних відмінностей щодо зростання ризику виникнення АГ у носіїв Т алелю в I групі не виявлено ($p=0,19$), тоді як у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням ризик

виникнення АГ збільшується у 2 та 2,3 рази відповідно ($p=0,03$ та $p=0,003$ відповідно).

Отримані результати дослідження показали асоціацію Т алелю гена GNB3 з ожирінням та надмірною масою тіла, що співзвучно з результатами досліджень німецьких вчених з цієї проблеми. Так, Siffert W. et al. (1999) встановили розподіл частот Т алелю залежно від ІМТ (нормальна маса тіла, надмірна маса тіла та ожиріння): 0,295, 0,393 та 0,477 у жителів Німеччини, 0,468, 0,539 та 0,586 у жителів Китаю та 0,831,

0,877 та 0,909 у жителів Африки [16]. Наші результати також продемонстрували вірогідно вищу частоту Т алелю у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням порівняно із хворими з нормальною масою тіла.

Дослідження частоти генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у жінок із зайвою

вагою показало асоціацію Т алелю з надлишковою масою тіла та ожирінням [10], але наше дослідження не продемонструвало зв'язку гендерних відмінностей з ризиком виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ за цим поліморфізмом.

Таблиця 4

Аналіз ризику виникнення артеріальної гіпертензії залежно від С825Т поліморфізму гена GNB3 у пацієнтів з різним індексом маси тіла

Групи	Алель	р	ВШ	95% ДІ	
				нижня межа	верхня межа
I	С	0,19	0,64	0,33	1,25
	Т		1,57	0,8	3,06
II	С	0,03	0,48	0,25	0,92
	Т		2,07	1,09	3,93
III	С	0,003	0,44	0,25	0,76
	Т		2,29	1,32	3,96

Не доведено асоціацію Т алелю із зайвою вагою в популяції китайців, за якими частота С та Т алелів в групах з нормальною масою тіла та ожирінням становила 0,528 та 0,472, 0,531 та 0,469 відповідно [7, 9]. Проте за результатами нашого дослідження частота Т алелю в групі хворих на АГ з ожирінням у 3 рази вища за частоту С алелю (0,732 та 0,268 відповідно), а ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ за цим поліморфізмом вищий у носіїв Т алелю.

Отже, результати нашого дослідження доводять асоціацію С825Т поліморфізму гена GNB3 та зайвої ваги, що співзвучно з результатами переважної більшості дослідників.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено статистично вірогідне збільшення частоти генотипів С/Т, Т/Т та Т алелю у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, що підтверджує асоціацію Т алелю гена GNB3 зі схильністю до ожиріння та надмірної маси тіла.

2. Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ у носіїв Т алелю в 2,2 разу вищий, ніж у носіїв С алелю.

3. Ризик виникнення АГ у носіїв Т алелю з надмірною масою тіла та ожирінням вірогідно вищий порівняно із хворими з нормальною масою тіла.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С.32–34.
 2. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Рос. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 6. – С. 331-337.
 3. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І Паньків // Практична ангіологія. – 2006. – № 5. – С. 27 – 32.
 4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных

программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
 5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посіб. до Нац. програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-е вид., випр. і доп. / Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрій, Л.М. Єна [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1(3).
 6. Чазова И.Е. 4 года и 7796 пациентов возможности полнотозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системная гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 4–9.

7. Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese / X. Wang, H. Bai, P. Fan [et al.] // *Chin. J. Med. Gen.* – 2008. – Vol. 25, N 6. – P. 670–674.

8. Andrew J. Walley. Genetics of obesity and the prediction of risk for health / A.J. Walley, I.F. Blakemore, Ph. Froguel // *Hum. Mol. Genet.*–2006. – Vol. 15, N 2. – P. 124–130.

9. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population / T.J. Hsiao, Y. Hwang, C.H. Liu [et al.] // *Genes Nutr.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 137–144.

10. Effect of the G-protein β 3 subunit 825T allele on the change of body adiposity in obese female / I.C. Hwang, K.K. Kim, H.Y. Ahn [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 284–286.

11. Glucose and lipid metabolism in young lean normotensive males with the G protein beta3 825T-allele / B. Saller, P. Nemesszeghy, K. Mann [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2003. – Vol. 3 – N 8. – P. 91–97.

12. Hypertension, obesity and GNB3 gene variants / M. Danoviz, E. Maria, C. Pereira [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 248–252.

13. Lack of Association between Human G-Protein β 3 Subunit Variant and Overweight in Japanese Workers / Y. Suwazono, Y. Okubo, E. Kobayashi [et al.] // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 1, N 12. – P. 4–8.

14. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension / W. Siffert // *Cur. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. 1, N5. – P. 47–53.

15. Siffert W. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension / W. Siffert, D. Roskopf, R. Erbel // *Herz.* – 2000. – Vol. 25, N 1. – P. – 26–33.

16. Siffert W. Worldwide ethnic distribution of the G-protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese and black african individuals / W. Siffert // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – N10. – P. 1921–1930.

17. Study on the Correlativity between G-protein b3 Subunit Gene C825T Genotype and Obesity / A. Gutersohn, C. Naber, N. Müller [et al.] // *Lancet.* – 2000. – N 355. – P. 1240–1241.

REFERENCES

1. Gorbas' IM. [The program for prevention and treatment of hypertension in Ukraine: results of performance]. *Zdorov'ja Ukrai'ny.* 2011;3(18):32–34. Ukrainian.

2. Lupanov VP. [Obesity as a risk factor for cardiovascular events]. *Ros. med. zhurnal.* 2003;11(6):331–7. Russian.

3. Pan'kiv VI. [Obesity as a medical and social problem]. *Praktychna angiologija.*2006;5:27–32. Ukrainian.

4. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA.]. *M., MediaSfera* 2002;312. Russian.

5. Svishchenko CP, Bagriy AC, Yena LM, et al. [Recommendations of Ukrainian Association of Cardiology on prevention and treatment of hypertension. Guide to the National program for prevention and treatment of hypertension. Fourth edition, revised and expanded]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2009;1(3). Ukrainian.

6. Chazova YE. [4 years and 7796 patients: possibility of full dose combination therapy of hypertension]. *Systemnaja gypertenziya.* 2008;1:4–9. Russian.

7. Wang X, Bai H, Fan P, et al. Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese *Chin. J. Med. Gen.* 2008;25(6):670–4.

8. Andrew J Walley, Blakemore IF, Froguel Ph. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15(2):124–30.

9. Hsiao TJ, Hwang Y, Liu CH, et al. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity

and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr.* 2013;8(1):137–44.

10. Hwang IC, Kim KK, Ahn HY, et al. Effect of the G-protein β 3 subunit 825T allele on the change of body adiposity in obese female. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3): 284–6

11. Saller B, Nemesszeghy P, Mann K, Siffert W, Roskopf D. Glucose and lipid metabolism in young lean normotensive males with the G protein beta3 825T-allele. *Eur. J. Med. Res.*2003;3(8).91–97.

12. Danoviz M, Maria E, Pereira C, et al. Hypertension, obesity and GNB3 gene variants. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*2006;33:248–52.

13. Suwazono Y, Okubo Y, Kobayashi E, et al. Lack of Association between Human G-Protein β 3 Subunit Variant and Overweight in Japanese Workers. *Obes. Res.* 2004;1(12).4–8.

14. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension *Cur. Hypertens. Rep.* 2003;1(5):47–53.

15. Siffert W, Roskopf D, Erbel R. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension. *Herz.*2000;1(25):26–33.

16. Siffert W. Worldwide ethnic distribution of the G-protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese and black african individuals *J. Am. Soc. Nephrol.*1999;10:1921–30.

17. Gutersohn A, Naber C, Müller N, et al. Study on the Correlativity between G-protein b3 Subunit Gene C825T Genotype and Obesity. *Lancet.*2000;55:1240–1.

Стаття надійшла до редакції
06.04.2015

УДК 616.132.2-008.6-036-037

Д.М. Себов

**ВІДАЛЕНИЙ КЛІНІЧНИЙ
ПРОГНОЗ ПАЦІЄНТІВ
З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ X**

*Одеський національний медичний університет
пров. Валіховський, 2, Одеса, 65082, Україна
Odessa National Medical University
Valihovsky lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine
e-mail: seboff@mail.ru*

Ключові слова: коронарний синдром X, виражена звитість коронарних артерій, серйозні кардіоваскулярні події

Key words: coronary X syndrome, severe coronary tortuosity, major acute cardiovascular events

Реферат. Отдаленный клинический прогноз пациентов с коронарным синдромом X. Себов Д.М. В статье проанализированы данные 3234 коронарных ангиографий, в 217 случаях установлен коронарный синдром X (КСХ), при котором выражена извитость коронарных артерий (ВИКА) установлена в 148 (более 2/3) случаях. Произведен 5-летний анализ кардиоваскулярных событий у пациентов с КСХ в сравнении с группой пациентов с ИБС и начальным атеросклерозом коронарных артерий. Доказано отсутствие достоверного отличия возникновения серьезных кардиоваскулярных событий (СКВС) между пациентами с начальным атеросклерозом и КСХ ($p > 0,05$). При этом риск возникновения СКВС был значимо выше у пациентов с ВИКА, $OR=4,93$; 95% (0,62; 39,29), что определяет ее как дополнительный фактор риска развития СКВС. Также у пациентов с КСХ оставался более высоким риск возникновения серьезных аритмий в сравнении с пациентами, больными ИБС с начальным атеросклерозом: $OR=2,36$ (1,01; 5,56), при этом достоверного различия между смертностью по любой причине и количеством коронарных интервенций в группах пациентов не наблюдалось.

Abstract. Remote clinical prognosis in patients with coronary X syndrome. Sebov D.M. The article analyzes data of 3234 coronary angiographies with established coronary X syndrome (CXS) in 217 cases, herewith expressed tortuosity of coronary arteries (ETCA) was found out in 148 (more than 2/3) of cases. A 5-years' analysis of cardiovascular events (CVE) in patients with CXS in comparison with the group of IHD patients and initial atherosclerosis of coronary arteries was made. Absence of reliable difference of developing severe cardio-vascular events (SCVE) between patients with initial atherosclerosis and CXS was proved. Risk of CVE development was significantly higher in patients with ETCA, $OR=4,93$; 95% (0,62; 39,29). Patients with CXS had higher risk of severe arrhythmias development as compared with IHD patients with initial atherosclerosis: $OR=2,36$ (1,01; 5,56). There was no reliable difference between lethality of any causes and number of coronary interventions in all groups.

В епоху впровадження в рутинну практику інтервенційних методів верифікації коронарної анатомії сучасне пізнання сутності розвитку стабільної ІХС істотно переглянуто. У клінічній практиці зустрічаються пацієнти з ангіозними скаргами та об'єктивними клінічними доказами ішемії міокарда при інтактних коронарних артеріях за даними коронарних ангиографій (КАГ), або так званий коронарний синдром X (КСХ). Численні дослідження такої категорії пацієнтів доводили асоціацію підвищеного ризику серйозних кардіоваскулярних подій (СКВП) [1, 3, 4, 5, 6, 9, 8].

При 7-річному спостереженні також відзначено взаємозв'язок підвищеного ризику СКВП при стабільній стенокардії навіть при інтактних

("нормальних") коронарних артеріях [9]. Показано, що у випадках стабільної стенокардії КАГ виявляла необструктивну форму ІХС у 2/3 випадках у жінок і в 1/3 випадків у чоловіків. При цьому як інтактні коронарні артерії, так і дифузні необструктивні атеросклеротичні зміни поєднувалися з достовірно підвищеним ризиком СКВП і загальною смертністю в майбутньому порівняно з нормальною популяцією без ІХС, навіть після ранжування за традиційними факторами серцево-судинного ризику [8]. Однак у дослідженні не було інформації про проведення анатомічного аналізу так званих "нормальних" артеріограм за наявністю анатомічних особливостей, зокрема коронарної звитості.

Виражена звитість коронарних артерій (ВЗКА) - це феномен особливостей коронарної анатомії, що виявляється даними КАГ. ВЗКА визначається як два або більше послідовних 180-градусних поворотів у крупній епікардіальній артерії і розпізнається як фактор ризику розвитку подальших атеросклеротичних уражень у місці звитості за рахунок турбуленцій кровотоку, розгойдування артерії та зміни її стінки у зв'язку з постійним пульсовим ударом крові на звиту ділянку артерії [2, 7, 10]. Асоціація ризику СКВП залежно від наявності або відсутності ВЗКА у пацієнтів з ІХС та КСХ до теперішнього часу вивчена не було.

Мета дослідження - вивчити прогностичні наслідки кардіальних ангінозних симптомів у пацієнтів з ІХС та інтактними коронарними артеріями за даними КАГ залежно від наявності або відсутності ВЗКА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження організовано як частково ретроспективне у всіх пацієнтів, яким проводилась КАГ в МКЛІ №9 імені професора О.І. Мінакова і лікувально-діагностичному центрі ТОВ "Свята Катерина – Одеса" за 2008-2011рр. (рис. 1). Від 3234 клінічних випадків ідентифіковані дані 217 пацієнтів, хворих на ІХС, у яких при типових ангінозних нападах і об'єктивних доказах ішемії міокарда були визначені інтактні коронарні артерії (КСХ). У дослідження увійшли 100 (46,1%) чоловіків і 117 (53,9%) жінок. Критерії ВЗКА визначені у 148 пацієнтів (68,2%), що дозволяє зробити висновок, що ВЗКА присутня досить часто, практично майже у 2/3 від усіх випадків ІХС з КСХ.

Критеріями виключення були інші можливі захворювання, які викликають симптоматичну стенокардію (гіпертрофічна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія з органічним ураженням органів-мішеней, аортальна недостатність, аортальний стеноз, аномалії коронарних артерій та ін.)

Клінічне дослідження складалось із 5-річного спостереження за хворими на різні форми ІХС – з початковим атеросклерозом (група "К", n=217) та коронарним синдромом Х (група "Х", n=217). Залежно від наявності ВЗКА також проводилось спостереження за групами "Х+" (n=148) та "Х-" (без ВЗКА, n=69). Загальна тривалість спостереження становила 5,01 року, частково ретроспективне (в дослідження увійшло 34 пацієнти з КСХ, діагноз яким встановлено попередньо).

Початок дослідження – 1.07.2008 р., закінчення дослідження – 1.07.2013 р. Останній пацієнт взятий у дослідження - 30.12.2011 р., абсолютна тривалість дослідження становила 5,01 року, медіана дослідження становила 3,45 року.

Аналіз будувався на тлі моделі оцінки первинної та вторинних кінцевих точок дослідження. Кумулятивною первинною кінцевою точкою уважалась кумулятивна частка пацієнтів зі СКВП, зокрема смерть через кардіоваскулярні обставини, випадки ГКС, зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або нестабільна стенокардія (НС), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Враховувались такі вторинні кінцеві точки: 1 – кумулятивна частка смертей через будь-які обставини; 2 – серйозні види аритмій: синдром слабкості синусового вузла, верифіковані атріо-вентрикулярні блокади II-III ступенів, зокрема імплантація електрокардіостимулятора (ЕКС), пароксизмальні та персистуючі фібриляція-тріпотіння передсердь, пароксизмальна шлуночкова тахікардія тощо; 3 – кількість ревазуляризаційних втручань коронарних артерій за плановими або ургентними показаннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За первинною кумулятивною кінцевою точкою дослідження встановлено всього 14 подій у контрольній групі "К" та 11 – в основній "Х". Слід відзначити, що серед подій групи "К" зустрічалось 2 випадки КВС, 8 - ГКС, зокрема ГІМ та НС, та 4 - ГПМК. В основній групі "Х" КВС зареєстровано не було, але відбулось 6 подій ГКС та 5 випадків ГПМК. Таким чином, кумулятивна частота хворих без подій у групах становила 0,913 та 0,912 відповідно ($p > 0,5$), що доводить відсутність відмінності за первинною кумулятивною кінцевою точкою дослідження у хворих з КСХ та початковим атеросклерозом коронарних артерій (рис. 2).

Враховуючи результати попередніх досліджень, було прийнято рішення проаналізувати дані пацієнтів з КСХ групи "Х", розподіляючи їх на групи "Х+" та "Х-" (148 хворих з ВЗКА та 69 - без ВЗКА). З 11 СКВП у хворих групи "Х" 10 відбулося у групі "Х+" та лише 1 - у групі "Х-" (кумулятивна частота без подій - 0,88 та 0,93 відповідно, $t=2,11$; $p < 0,05$). Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що ВЗКА є додатковим фактором ризику СКВП у хворих з КСХ.

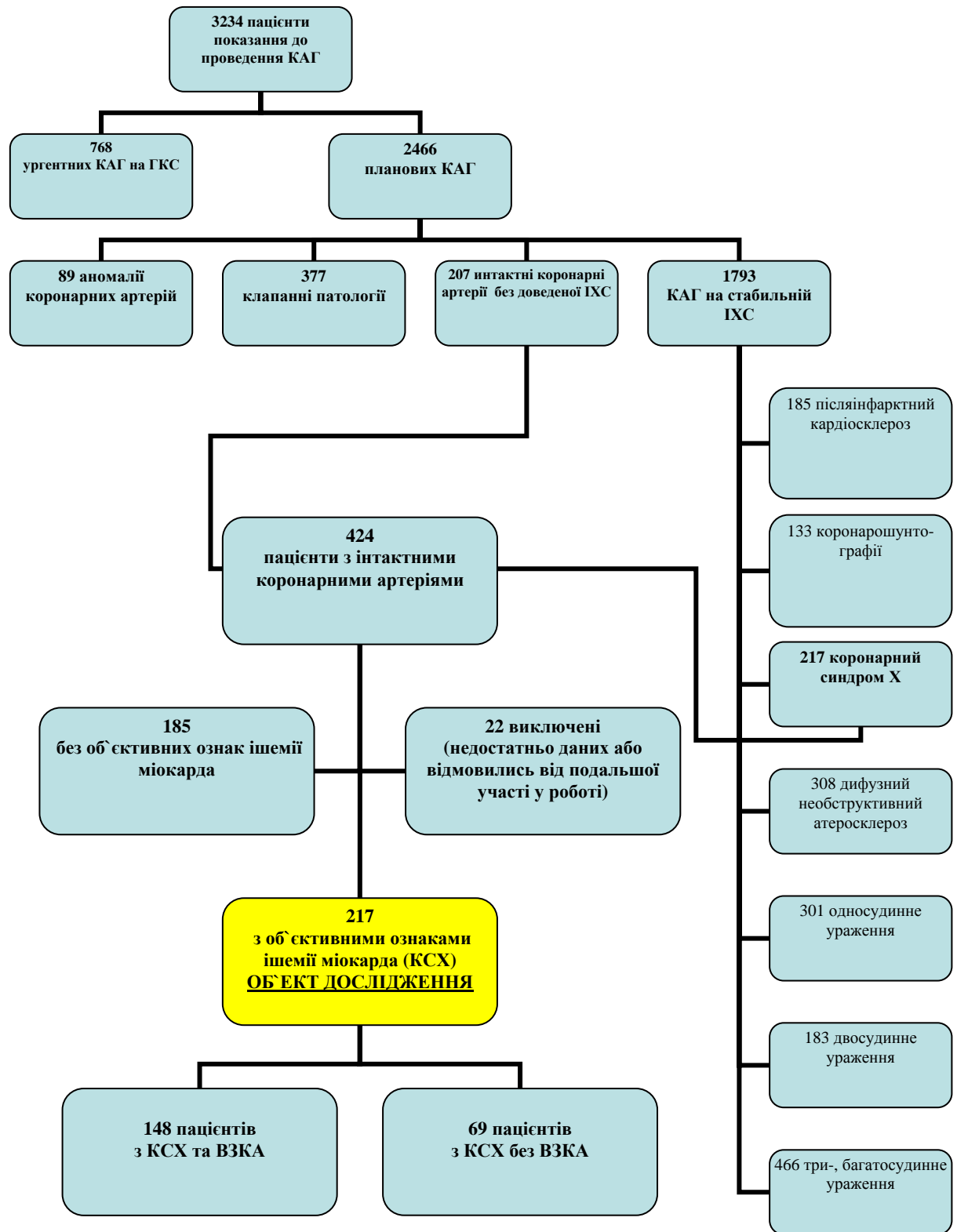


Рис. 1. Диференціювання вибірки та структура об'єкта дослідження ІХС – ішемічна хвороба серця; КСХ – коронарний синдром X; КАГ – коронарна ангіографія; ГКС – гострий коронарний синдром; ВЗКА – виражена звитість коронарних артерій

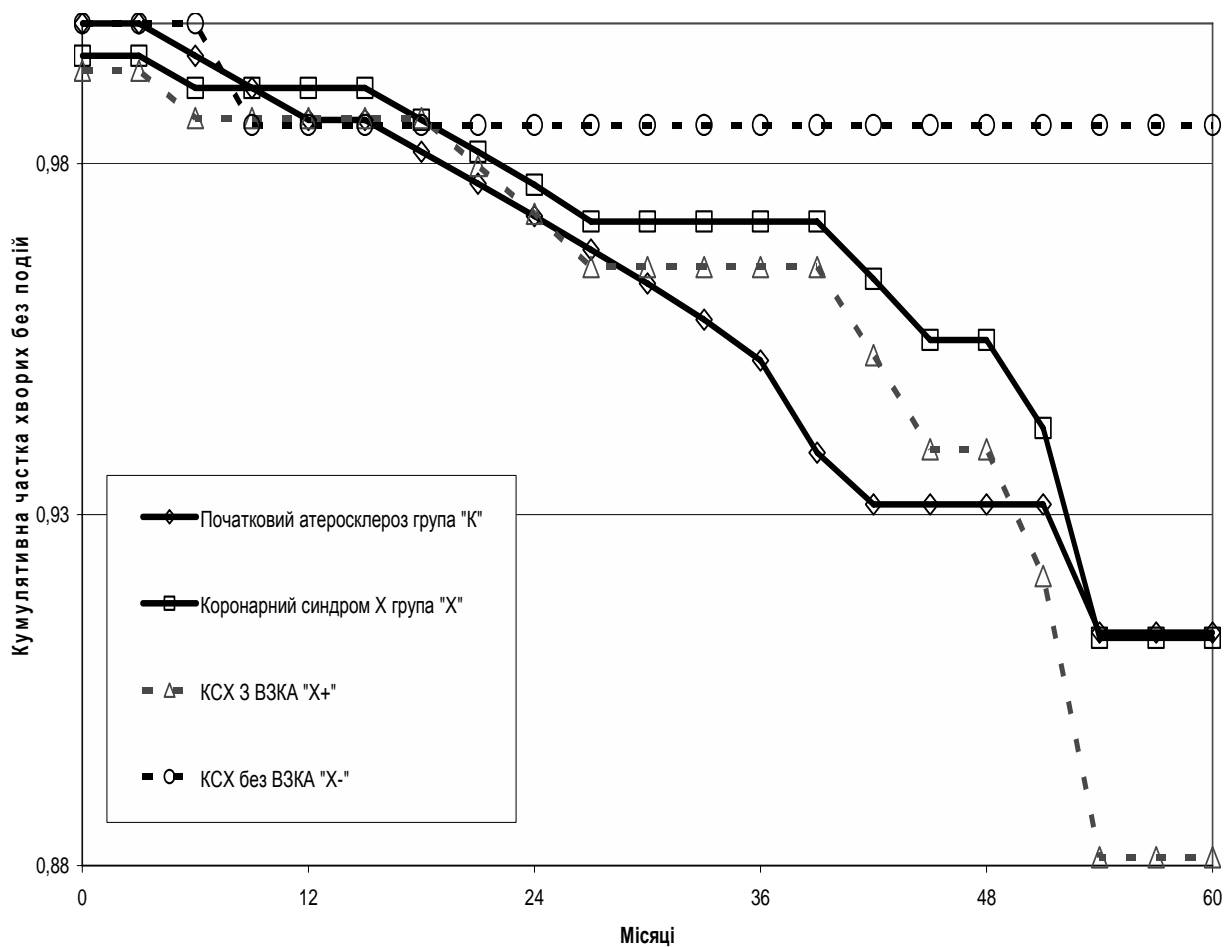


Рис. 2. Результат тривалого 5-річного спостереження за кумулятивною первинною точкою хворих на ІХС з початковим атеросклерозом, КСХ та за розкладом від присутності ВЗКА

Спостереження за вторинними кінцевими точками не виявили відмінностей у групах "К" та "Х" за кількістю смертей через будь-які обставини (OR=0,66; 95%; ДІ=0,11-4,016 $p>0,5$). Проте виявилась дуже виражена відмінність за кількістю серйозних аритмій - у групі КСХ кумулятивна частота хворих без цієї вторинної кінцевої точки була значно меншою (0,88 порівняно з 0,94 у групі "К", $t=2,07$, $p=0,04$), при цьому ризик аритмічних подій у групі "Х" був значно вищий (OR=2,36; 95%; ДІ=1,01-5,56, $p<0,05$) (рис. 3). Відмінності за кількістю ургентних та планових коронарних втручань не спостерігалось (OR=0,74; 95%; ДІ=0,31-1,79; $p>0,05$), що відбулося за значною кількістю повторних КАГ у групі "Х" без подальшого коронарного втручання, а в групі "К" була значно більшою кількість стентувань.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз комбінованої первинної кінцевої точки 5-річного спостереження довів відсутність

достовірної відмінності у виникненні серйозних кардіоваскулярних подій між пацієнтами з початковим атеросклерозом та коронарним синдромом Х ($p>0,05$). Проте розрахунок за відношенням шансів продемонстрував, що ризик виникнення СКВП був значно вищий у хворих з ВЗКА, OR=4,93; 95% (0,62, 39,29), що дозволяє вважати виражену звитість коронарних артерій додатковим фактором ризику у розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

2. Аналіз вторинних кінцевих точок продемонстрував відсутність відмінності у пацієнтів з різними формами ІХС за смертністю через будь-які обставини та кількістю наступних ревазуляційних втручань на коронарних артеріях. Проте у хворих на ІХС з КСХ залишався більш високий ризик виникнення серйозних аритмій порівняно з хворими на ІХС з початковим атеросклерозом: OR=2,36 (1,01; 5,56).

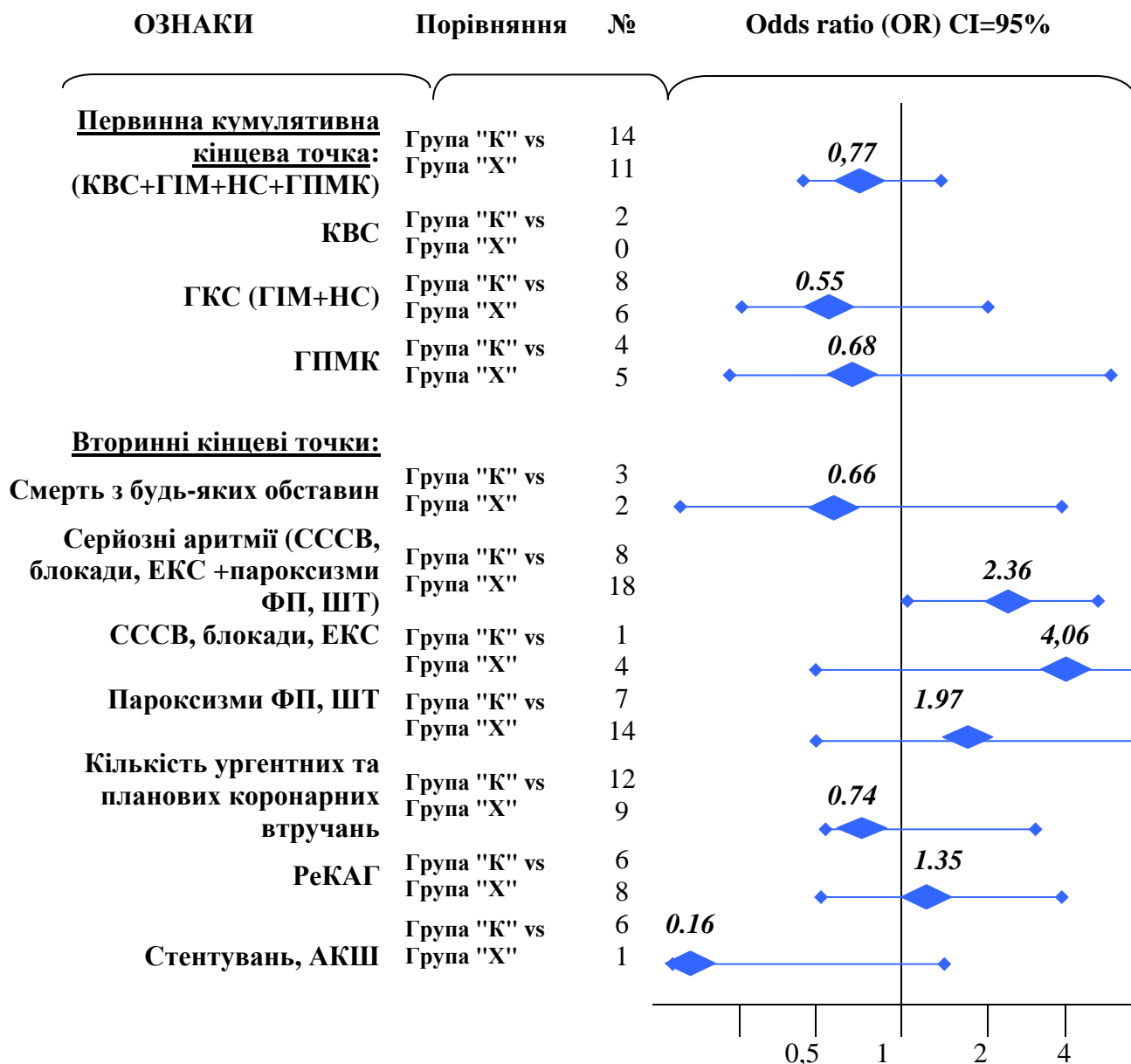


Рис. 3. Ризик виникнення первинних, вторинних кінцевих точок та їх складових у хворих на ІХС з коронарним синдромом Х

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В. Показатели липидного профиля и риск развития осложнений у пациентов с различными формами ИБС / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Н.А. Петрик // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 3. – С. 17-21.
2. Кнышов Г.В. Извитость венечных артерий и ее роль в развитии ишемии миокарда / Г.В. Кнышов, Е.О. Лебедева, Е.А. Настенко [та ін.] // Укр. кардіол. журнал. – 2012. – № 5. – С. 28-35.
3. Лупанов В.П. Диагностика и лечение больных с коронарным синдромом Х / В.П. Лупанов, Ю.В. Доценко // Рус. мед. журнал. – 2009. – № 14. – С. 903-909.
4. Маколкин В.И. Клинические особенности и диагностика стенокардии у лиц с нормальными коронарными сосудами / В.И. Маколкин, С.А. Аббакумов, И.Г. Аллилуев [и др.] // Кардиология. – 1989. – Т. 2. – С. 34-37.
5. Angina pectoris with angiographically normal coronary arteries: a clinical, hemodynamic, and metabolic study / J. Berland, A. Gribier, J.L. Cazor [et al.] // Clin. Cardiol. – 1984. – Vol. 7. – P. 485-492.
6. Asbury E.A. Cardiac Syndrome X / E.A. Asbury, P. Collins // Int.J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59, N 9. – P. 1063-1069.

7. Dobrin PB. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity / P.B. Dobrin, T.H. Schwarcz, W.H. Baker // *Surgery*. – 1988. – Vol. 104, N 3. – P. 568-571.

8. Kubler W. Syndrom X: diagnostic criteria and long term prognosis / W. Kubler, D. Opherk, H. Tillmanns // *Can. J. Cardiol.* – 1986. – N 7. – P. 219-220.

9. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young

adulthood. The Bogalusa Heart Study / W.H. Bao, S.R. Srinivasan, W.A. Wattingney [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 54. – P. 1842-1847.

10. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease / S.S. Groves, A.C. Jain, B.E. Warden [et al.] // *W.V.Med.J.*, 2009. – Vol. 105, N 4. – P. 14-17.

REFERENCES

1. Dzyak GV. [Indexes of lipid profile and risk of complications in patients with different formes of coronary artery disease]. *Suchasni medychni tehnologiyi*. 2010;3:17-21. Russian.

2. Knyshov GV, Lebedeva EO, Nastenka EA. [Tortuosity of the coronary arteries and its role in the development of myocardial ischemia]. *Ukraïns'kiy kardiologichniy zhurnal*. 2012;5:28-35. Russian.

3. Lupanov VP, Dotsenko YuV. [Diagnosis and treatment of patients with cardiac syndrome X]. *Rus. med. zhurnal*. 2009;14:903-9. Russian.

4. Makolkin VI, Abbakumov SA, Alliluev IG. [Clinical features and diagnosis of angina pectoris in patients with normal coronary vessels]. *Kardiologiya*. 1989;2:34-37. Russian.

5. Berland J, Gribier A, Cazor JL. Angina pectoris with angiographically normal coronary arteries: a clinical,

hemodynamic, and metabolic study. *Clin. Cardiol.* 1984;7:485-92.

6. Asbury EA, Collins P. Cardiac syndrome X. *Int.J. Clin. Pract.* 2005;59(9):1063-9.

7. Dobrin PB, Schwarcz TH, Baker WH. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity. *Surgery*. 1988;104(3):568-71.

8. Kubler W, Opherk D, Tillmanns H. Syndrom X: diagnostic criteria and long term prognosis. *Can. J. Cardiol*, 1986;219-20.

9. Bao WH, Srinivasan SR, Wattingney WA. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1994;54:1842-47.

10. Groves SS, Jain AC, Warden BE. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W.V.Med.J.* 2009;105(4):14-17.

Стаття надійшла до редакції
08.07.2015



УДК 618.14:616-006.36-089:612.6

М.В. Медведєв

ВПЛИВ СПОНТАННОЇ ЕКСПУЛЬСІЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПІСЛЯ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ

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

Ключові слова: лейоміома матки, ЕМА, лейоміома вигнання, результати вагітності
Key words: uterine leiomyoma, UAE, leiomyoma expulsion, pregnancy outcome

Реферат. Влияние спонтанной экспульсии лейомиомы матки после эмболизации маточных артерий на течение беременности и родов. Медведев М.В. Лейомиома матки (ЛМ) является распространенной доброкачественной опухолью женских половых органов. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) широко используется для лечения ЛМ. Безопасность этой процедуры для будущей беременности и родов остается спорной. Мы представляем случай беременности у женщины, которая ранее подверглась ЭМА. В течение 12 месяцев наблюдения после ЭМА пациентка периодически отмечала выделения из влагалища. Никаких признаков ЛМ не было найдено через 12 месяцев наблюдения. Нормальная беременность наступила через 1,5 года после ЭМА и завершилась нормальными родами без осложнений. Большинство авторов сообщают о росте риска осложнений беременности после ЭМА, таких как послеродовые кровотечения, преждевременные роды, неправильное предлежание плода. Наша точка зрения состоит в том, что многие из осложнений беременности, возможно, связаны с сохранением некротической миоматозной ткани в стенке матки после ЭМА. Представленный случай позволил сделать предварительные выводы о том, что полное исчезновение ЛМ после ЭМА может улучшать исходы будущей беременности.

Abstract. Impact of spontaneous fibroid expulsion of uterine leiomyoma on pregnancy outcome after uterine artery embolization. Medvediev M.V. Uterine leiomyoma (UL) is common benign tumor of female genitals. Uterine artery embolization (UAE) is widely used method of organ-sparing UL treatment. Safety of this procedure for future fertility and labor is controversial. We present a case of pregnancy in woman who previously underwent uterine artery embolization. During 12-months' follow-up period patient periodically noted vaginal discharge. No signs of UL have been found on ultrasound in 12 months of follow-up. Normal pregnancy occurred 1.5 years after UAE procedure which ended in normal labor without complications. Most authors report increased risk of pregnancy complications such as postpartum hemorrhage, preterm delivery, malpresentation after UAE. Our point of view is that a lot of pregnancy complications are possibly associated with persistence of necrotic leiomyoma tissue in uterine wall after UAE. Presented case allowed to draw preliminary conclusions that complete disappearance of UL nodule after UAE could improve pregnancy outcomes.

Лейомиома матки є поширеною доброякісною пухлиною жіночої репродуктивної системи із середньою розповсюдженістю 20-40% серед жінок репродуктивного віку. Захворюваність на ЛМ серед жінок у віці до 35 також швидко зростає в останні роки [2].

У зв'язку з тенденцією до збільшення віку, коли жінка ще має репродуктивні плани, гінекологи часто стикаються з проблемою симптомної ЛМ, коли не реалізовано репродуктивну функцію. Інвазивне лікування ЛМ є великою проблемою через його власний доведений негативний вплив на фертильність і майбутні результати вагітності [1, 4, 5, 7].

Емболізація маткових артерій (ЕМА) в останні роки широко використовується як метод органозберігаючого лікування ЛМ і стає все більш популярною альтернативою гістеректомії і міомектомії [1]. Питання щодо безпечності ЕМА для жінок, які бажають народжувати дитину в майбутньому, є спірним. У більшості світових клінічних настанов ЕМА вважається альтернативою гістеректомії, а не міомектомії тільки через її потенційний вплив на вагітність та пологи. Є дуже мало даних про результати вагітностей після ЕМА. Проте останнім часом було опубліковано кілька робіт, що свідчать про потенційну безпеку ЕМА порівняно з міомектомією [5, 7].

У цій роботі представлено клінічний випадок вагітності у жінки, яка раніше піддалася

емболізації маткових артерій з приводу симптомної лейомиоми матки.

34-річна жінка, яка мала в анамнезі дві вагітності, що закінчилися медичними абортами, звернулася зі скаргами на рясні, болісні, регулярні маткові кровотечі протягом останніх 2 років. Середня менструальна крововтрата за шкалою РВАС була 1028 балів, що відповідало дуже виразній менорагії [6]. У серії загальних аналізів крові виявлено помірну залізодефіцитну анемію (гемоглобін – 70-80 г/л). У пацієнтки не було в анамнезі суттєвих соматичних захворювань, оперативних втручань і алергічних реакцій та гемотрансфузій. Пацієнтка планувала вагітність у майбутньому.

При бімануальному обстеженні виявлена помірно збільшена, болюча, рухлива матка. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявлена підслизова лейомиома матки, діаметром 6 см, що локалізувалася по задній стінці матки (тип 2 за класифікацією Вамстекера). Результати УЗД були підтверджені на магнітно-резонансній томограмі (МРТ) органів малого тазу (рис. 1). Проведене гістологічне дослідження біоптата ендометрія показало наявність простої неатипової гіперплазії ендометрія.

Пацієнтка була проінформована про існування різних методів лікування ЛМ і можливий негативний вплив ЕМА на результати майбутньої вагітності. Пацієнтка також була повідомлена про ризики розкриття порожнини

матки під час міомектомії та можливість утворення внутрішньоматкових синехій і тазових злук у віддаленому післяопераційному періоді, що також негативно впливатиме на майбутню

вагітність. Рішення про проведення ЕМА було зроблено відповідно до підписаної пацієнткою інформованої згоди.

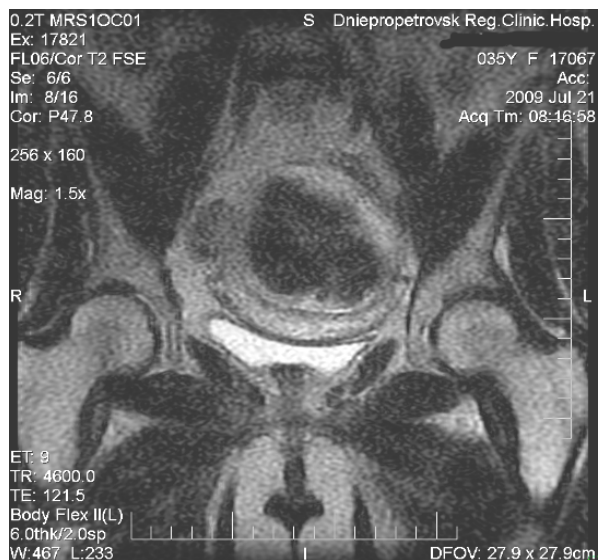


Рис. 1. Вигляд лейоміоми матки до лікування (МРТ, T₂)

Селективна ЕМА була виконана за стандартною методикою [1], через праву стегнову артерію з використанням часточок полівініл-алкоголю (рис. 2). Післяопераційний період перебігав без ускладнень, із слабкими проявами післяемболізаційного синдрому, який лікувався симптоматичними заходами. Пацієнтка була виписана на другу добу після операції в нормальному стані.

Протягом 12 місяців спостереження пацієнтка періодично скаржилася на виділення із піхви з неприємним запахом і шматочками тканини. Проте не було ніякої необхідності в госпіталізації. Поступово протягом зазначеного проміжку часу спостерігалось зменшення симптоматики. Як показано на рисунку 3, крововтрата за шкалою РВАС різко знизилася до практично нормального діапазону наприкінці періоду спостереження.

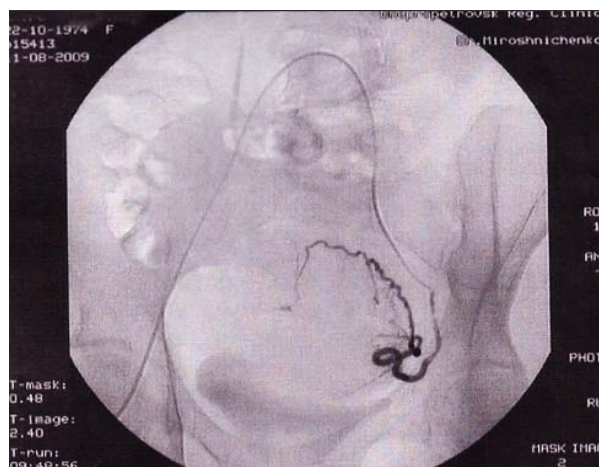
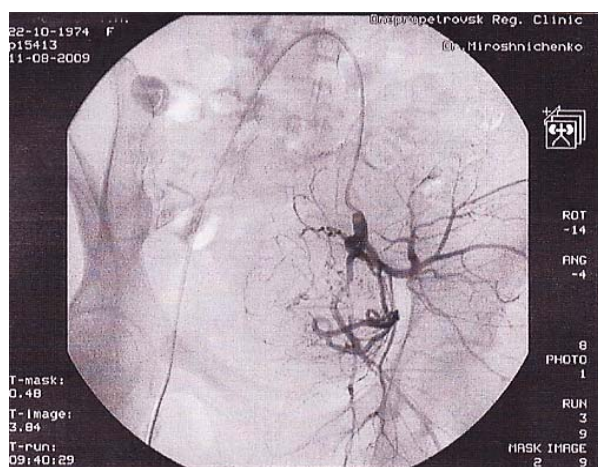


Рис. 2. Ангіограми судин малого тазу у пацієнтки до та відразу після емболізації лівої маткової артерії

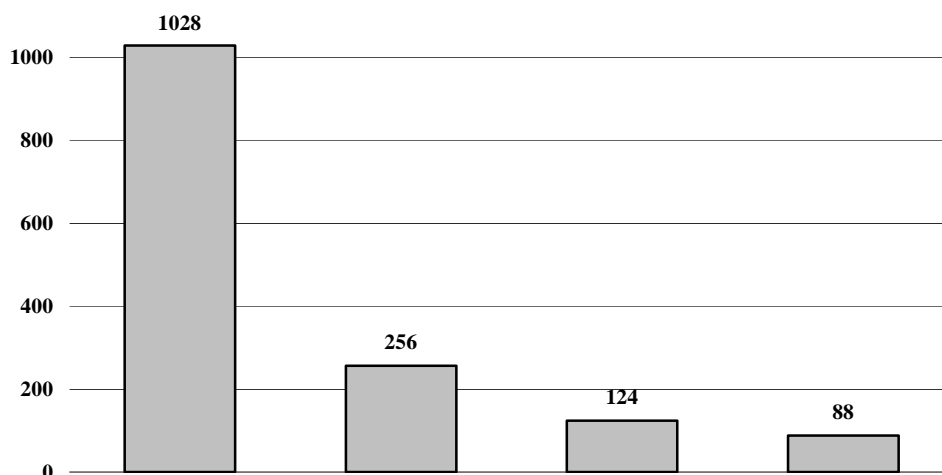


Рис. 3. Менструальна крововтрата під час періоду спостереження (бали РВАС)

Як показано на рисунку 4, через 6 місяців після ЕМА спостерігалась тільки невелика деформація задньої стінки матки, а через 12 місяців не було визначено ніяких ознак ЛМ.

Нормальна вагітність наступила через 1,5 року після процедури, яка завершилася нормальними пологами без будь-яких ускладнень.

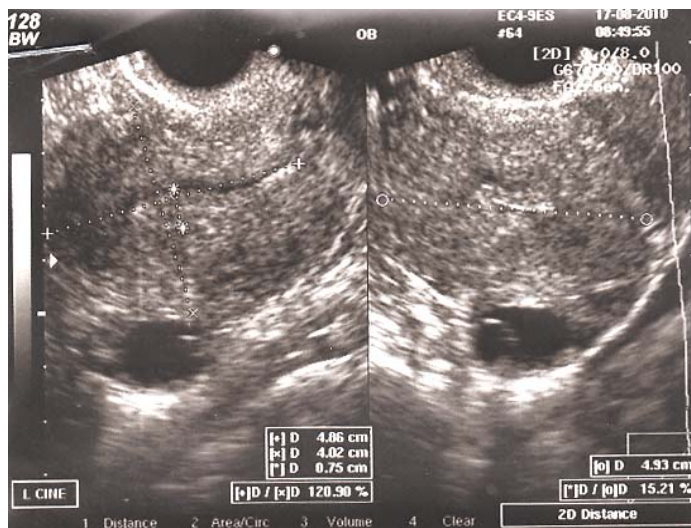


Рис. 4. МРТ (зліва) через 6 та УЗД (справа) через 12 місяців після ЕМА

ПІДСУМОК

Інформація про безпеку ЕМА до теперішнього часу залишається суперечливою. Більшість авторів повідомили про підвищені ризики ускладнень вагітності після ЕМА, таких як післяпологові кровотечі, передчасні пологи, неправильне передлежання, підвищена частота кесаревого розтину [3, 5]. Механізми негативного впливу ЕМА на вагітність повністю не зрозумілі, крім випадків некрозу міометрія. Наша точка зору полягає в тому, що багато з ускладнень вагітності, асоційованих з ЕМА, пов'язано

зі збереженням некротичної тканини лейоміоми в стінці матки. Некротично змінена міоматозна тканина може перешкоджати нормальній імплантації. Хронічне запалення у безпосередній близькості до ендометрія може викликати хоріоамніоніт, що веде до передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, прирощення плаценти та післяпологової кровотечі. Представлений випадок та деякі інші аналогічні спостереження в нашій практиці дозволили зробити попередні висновки, що повна

елімінація лейоміоматозної тканини після ЕМА є запорукою безпечного перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. Нам все ще потрібно більше даних, щоб оцінити безпечність ЕМА для жінок, що бажають зберегти фертильність. Можливим напрямком для подальшого

наукового пошуку є прогнозування та/або лікувальні заходи, спрямовані на забезпечення евакуації міоматозної тканини після ЕМА з метою покращення результатів подальшої вагітності та пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Метод эмболизации маточных в органосохраняющем лечении лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.В. Альтман, В.А. Кондратюк // Здоровье женщины. – 2009. – Т. 37, № 1. – С. 15-20.
2. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
3. Berkane N. Impact of previous uterine artery embolization on fertility / N. Berkane, C. Moutafoff-Borie // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 22, N 3. – P. 242-247.
4. Burbank F. Fibroids, menstruation, childbirth, and evolution: the fascinating story of uterine blood vessels / F. Burbank, A.Z. Tucson. – Wheatmark, 2009. – 277 p.

5. Goldberg J. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy / J. Goldberg, L. Pereira // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18, N 4. – P. 402-406.
6. Higham J.M. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / J.M. Higham, P.M.S. O'brien, R.W. Shaw // An. Int. J. Obstet. Gynaecol. – 1990. – Vol. 97, N8. – P. 734.
7. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: a case series / M.Jr. Redecha, M. Mizickova, V. Javorka, M. Sr. Redecha [et al.] // Arch. Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 287, N 1. – P. 71-76.

REFERENCES

1. Tatarchuk TF, Kosey NV, Altman IV, Kondratiuk VA. [Method of uterine arteries embolization in organ-sparing treatment of uterine leiomyoma]. *Zdorovie zhen-shini*. 2009;37(1):15-20. Russian.
2. Tikhomirov AL, Lubnin DM. [Uterine myoma]. Moscow.: MIA. 2006;176. Russian.
3. Berkane N, Moutafoff-Borie C. Impact of previous uterine artery embolization on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(3):242-7.
4. Burbank F Fibroids, menstruation, childbirth, and evolution: the fascinating story of uterine blood vessels. Tucson, AZ: Wheatmark. 2009;277.

5. Goldberg J, Pereira L. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(4):402-6.
6. Higham JM, O'brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *An. Int. J. Obstetrics Gynaecology*. 1990;97(8):734.
7. Redecha MJr, Mizickova M, Javorka V, Redecha MSr. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1)71-76.

Стаття надійшла до редакції
09.03.2015



УДК 618.14-002-084:618.5-089.881.61:618.15:616.9-07-08

**К.В. Воронин,
А.М. Алале,
И.И. Алале,
С.И. Червоний**

АКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА У БЕРЕМЕННЫХ С АНАЭРОБНЫМ ДИСБИОЗОМ И ПЛАНИРУЕМЫМ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра акушерства и гинекологии
(зав. – д. мед.н., проф. В.А. Потапов)
пр. Воронцова, 29, Днепропетровск, 49000, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
department of obstetrics and gynecology
Vorontsova pr., 29, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: islyam1@yahoo.com

Ключевые слова: вагинальный дисбиоз, диагностика, медикаментозная коррекция, профилактика послеродовой гнойно-септической инфекции, плановое кесарево сечение

Key words: vaginal dysbiosis, diagnosis, pharmacological therapy, prevention of postpartum purulent-septic infection, planned caesarean section

Реферат. Активна профілактика післяродового ендометриту у вагітних з анаеробним дисбіозом і плановим кесаревим розтинном. **К.В. Воронін, А.М. Алале, І.І. Алале, С.І. Червоний.** У структурі гнійно-запальних захворювань післяродовий ендометрит (ПЕ) зберігає своє лідируюче становище. Вірогідність розвитку післяпологового ендометриту після кесарева розтину зростає в 5-10 разів порівняно з мимовільними пологами і його частота не має тенденції до зниження. Актуальність проблеми ПЕ визначається не тільки значною поширеністю, економічними втратами, але і його можливими ускладненнями (неспроможність швів на матці і генералізація інфекції). Клінічна картина ПЕ на цей час характеризується пізньою маніфестацією, наявністю атипичних і безсимптомних форм, яким властива невідповідність загальної реакції організму і ступеня тяжкості місцевого патологічного процесу. Провідна роль в етіології ПЕ належить умовно-патогенній мікрофлорі, в більшості випадків (90%) наявністю строгих анаеробних неспороутворюючих мікроорганізмів, що складають нормальну мікрофлору статевих шляхів у жінок. Метою дослідження стала розробка принципів активної профілактики післяпологового ендометриту у вагітних з вираженим анаеробним вагінальним дисбіозом при плануванні кесарева розтину.

Abstract. Active prevention of postpartum endometritis in pregnant women with anaerobic dysbiosis and planned cesarean section. **Voronin K.V., Alale A.M., Alale I.I., Chervonyi S.I.** In the structure of inflammatory diseases postpartum endometritis (PE) retains its leading position. The likelihood of postpartum endometritis development after cesarean section increases by 5-10 times compared with spontaneous labor and its frequency has no tendency to decrease. The urgency of PE problem is determined not only by its high prevalence, economic losses, but its possible complications (uterine suture failure and generalization of infection as well). Clinical picture of PE currently is characterized by late manifestation, presence of atypical and asymptomatic forms with mismatched general reaction of the organism and severity of the local pathological process. The leading role in the etiology of PE belongs to conditionally pathogenic microflora, in the most cases (90%) presence of strict anaerobic nonsporeforming microorganisms, composing part of the normal flora of the genital tract in women. The aim of the study was the development of the principles of active prevention of postpartum endometritis in women with severe vaginal anaerobic dysbiosis while planning cesarean section.

Одной из актуальнейших проблем современного акушерства были и остаются послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания. Содержание строгих неспорирующих анаэробов (*Peptostreptococcus* spp., *Atorobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Eubacterium* spp.) во влагалищном отделяемом Cape A., Ruth E.T. (2013г.), Hillier S.L., Cosentino L. (2013г.), Polatti F. (2012г.), Плахова К.И. (2007г.), Тирская Ю.И., Долгих Т.И.

(2013г.) [4-8] относят к факторам высокого риска их возникновения, особенно у беременных с абдоминальным родоразрешением.

Целью исследования стала разработка принципов активной профилактики послеродового эндометрита у беременных с выраженным анаэробным вагинальным дисбиозом при планировании кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено клинико-лабораторное обследование 116 беременных, из которых 86 составили исследуемую группу и были разрешены путем планового кесарева сечения. В качестве же контроля исследованы 30 беременных, перенесших кесарево сечение в ургентном порядке.

Подготовка беременных к плановому кесареву сечению, его технология и ведение послеродового периода проводилась согласно приказу № 977 от 27.12.2011 Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи».

Осмотр, оценка и наблюдение за новорожденным проводились в соответствии с приказом МОЗ Украины № 152 от 04.04.2005 г. «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною» и приказом МОЗ Украины № 584 от 29.08.2006 г. «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

Патологоанатомическое исследование последа и плодовых оболочек проводилось в соответствии с приказом МОЗ Украины № 417 от 19.08.2004 г. «Протокол патологоанатомічного дослідження плаценти».

С учетом поставленной цели программа подготовки беременных к плановому кесареву сечению была дополнена следующими исследованиями: бактериологическое исследование влагалищного содержимого; кольпоцитология (до и после лечения дисбиоза) во II–III триместре беременности; бактериологическое исследование околоплодных вод и плацентарной ткани, полученных интраоперационно; ДНК-диагностика микробного спектра влагалищного содержимого до и после проведенной местной коррекции дисбиоза влагалища (тест-системой «Фемо-флор-16») с классификацией микробного спектра по Болдыревой М.Н., 2010 г.[1]; цитологическое исследование аспирата из операционной матки на 4-5 сутки по классификации Куперт М.А., 2003 г.[2]; ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, проведенное на 4-5 сутки послеоперационного периода с оценкой по Мозейко Л.Ф., 2011 г.[3].

Классификация состояния биоценоза:

I. Нормоценоз:

1.1. **Нормофлора** (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель 10^6 - 10^8 ($lg 10^6$ КОЕ/мл), коэффициент соотношения - от 0 до -0,3.

1.2. **Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы** – абсолютный показатель $lg < 10^4$ КОЕ/мл, коэффициент соотношения – меньше -3, отдельные представители УПМ могут иметь коэффициент соотношения от -3 до -2 – слабо увеличенный уровень.

1.3. ***Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)*** отсутствуют или их абсолютный показатель $lg < 10^4$ КОЕ/мл.

1.4. **Грибы рода *Candida* spp.** – отсутствуют или их абсолютный показатель $lg < 10^3$ КОЕ/мл.

II. Дисбаланс I степени (умеренный):

2.1. **Нормофлора** (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель 10^6 - 10^8 , коэффициент соотношения - от -0,3 до -1.

2.2. **Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы** – абсолютный показатель $> 10^4$, коэффициент соотношения различных УПМ варьирует от -3 до -1.

2.3. ***Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)*** – отсутствуют или их абсолютный показатель $lg > 10^4$ КОЕ/мл.

2.4. **Грибы рода *Candida* spp.** – отсутствуют или их абсолютный показатель $lg > 10^3$ КОЕ/мл.

III. Дисбаланс II степени (выраженный):

3.1. **Нормофлора** (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель может варьировать от полного отсутствия лактобацилл до значений $lg 10^5$ - 10^6 КОЕ/мл; коэффициент соотношения – меньше -1.

3.2. **Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы** – в большинстве случаев абсолютный показатель $lg > 10^5$ КОЕ/мл, коэффициент соотношения различных УПМ может варьировать от -3 до 0, однако коэффициент соотношения хотя бы части УПМ находится в пределах от -1 до 0.

3.3. ***Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)*** – могут отсутствовать или их абсолютный показатель $lg > 10^4$ КОЕ/мл.

3.4. **Грибы рода *Candida* spp.** – отсутствуют или их абсолютный показатель $lg > 10^3$ КОЕ/мл.

Классификация дисбалансов в зависимости от этиологической структуры:

Анаэробный – дисбаланс, вызванный преимущественно облигатно-анаэробными микроорганизмами: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp.; *Atopobium vaginae*; *Eubacterium* spp.; *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp.; *Megasphaera* spp. / *Veillonella*

spp. / *Dialister* spp.; *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp.; *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp.; *Peptostreptococcus* spp.

Аэробный – дисбаланс, вызванный преимущественно факультативно-анаэробными микроорганизмами: *Enterobacteraceae*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.

Смешанный дисбаланс – вызванный сочетанием аэробной и анаэробной бактериальной флоры, возможно в сочетании с дрожжевыми грибами рода *Candida*.

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

Сонографические показатели матки на 5-е сутки после кесарева сечения оценивались согласно данным Можейко Л.Ф., где нормальные размеры матки соответствуют: продольный размер 128-146 мм, поперечный размер 95-116 мм, передне-задний размер 65-89 мм.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ EXCEL, STATISTICA 6.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У беременных исследуемой группы в сроках 36-38 недель проводилась этиотропная коррекция дисбиоза с помощью влагалищных свечей, содержащих **клиндамицин** (Далацин С, Милагин) 100 мг в течение 3-х дней, после чего назначался пробиотик (Вагисан), содержащий комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 перорально в течении 7-10 дней. При обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. $lg > 10^3$ КОЕ/мл назначался однократно перорально флуконазол 0,15 мг, а после операции влагалищные хлоргексидиновые свечи (Гексикон) ежедневно до выписки рожениц из стационара.

Группу контроля составили 30 беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, у которых этиотропная коррекция до операции не проводилась, с учетом urgentных показаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных исследуемой группы составил $30,02 \pm 0,48$ (24–42) года и $29,3 \pm 0,57$ (19-37) года – в контрольной группе ($p > 0,05$).

Отягощенный гинекологический анамнез был выявлен у 58 (67,4%) беременных исследуемой группы: эрозия шейки матки у 27 (31,4%), хронический сальпингоофорит – у 11 (12,8%), искусственные аборты – у 29 (33,7%), неразвивающаяся беременность – у 3 (3,5%); у беременных контрольной группы – у 21 (70,0%) беременных: эрозия шейки матки – у 6 (20,0%), искусственные аборты – у 9 (30,0%), неразвивающаяся беременность – у 5 (16,7%), самопроизвольный аборт – у 4 (13,3%) женщин.

У 23 из 27 беременных исследуемой группы (76,7%) в связи с эрозией шейки матки проведена криодеструкция, в контрольной группе – у 5 (16,7%).

В исследуемой группе у 58 (67,4%) беременных показаниями к предыдущему кесареву сечению явились: слабость родовой деятельности (СРД), неподдающаяся медикаментозной коррекции – у 13 (15,1%), тазовое предлежание плода – у 13 (15,1%), крупный плод – у 11 (12,8%), дистресс плода в родах – у 5 (5,8%), врожденные пороки развития плода – у 2 (2,3%); в группе контроля же – у 8 (26,7%) беременных: СРД – у 6 (20,0%), тазовое предлежание плода – у 2 (6,7%).

У 62 (72,1%) беременных исследуемой группы выявлена экстрагенитальная патология: сердечно-сосудистые заболевания у 16 (18,6%), заболевания щитовидной железы – у 5 (5,8%), гестационная анемия легкой и средней степени тяжести – у 32 (37,2%), нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипотоническому типу – у 9 (10,5%), миопия разной степени тяжести – у 10 (11,6%), хронический колит – у 1 (1,2%); у беременных контрольной группы: сердечно-сосудистые заболевания – у 4 (13,3%), заболевания щитовидной железы – у 4 (13,3%), гестационная анемия легкой и средней степени тяжести – у 8 (26,7%), НЦД по гипотоническому типу – у 2 (6,7%), миопия средней и высокой степени – у 3 (10,0%), хронический бронхит у 1 (3,3%) соответственно.

Показаниями для планового кесарева сечения у 86 беременных исследуемой группы явились: рубец на матке – у 58 (67,4%); тазовое предлежание плода – у 27 (31,4%); поперечное положение плода – у 4 (4,7%); у 30 беременных контрольной группы: дистресс плода – у 5 (16,7%); рубец на матке с признаками несостоятельности – у 11

(36,7%); тазовое предлежание плода – у 6 (20,0%); лобное предлежание плода – у 2 (6,7%); остеопороз позвоночника с болевым синдромом – у 1 (3,3%); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 1 (3,3%); СРД – у 3 (10,0%); поперечное положение плода – у 1 (3,3).

У беременных исследуемой группы в течение настоящей беременности отмечались следующие осложнения: рвота беременных – у 17 (19,8%); угрожающий аборт – у 26 (30,2%); угроза преждевременных родов – у 9 (10,5%); бактериальный дисбиоз с частыми обострениями – у 24 (27,9%); гестационная анемия легкой степени – у 32 (37,2%); острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – у 21 (24,4%); гестационный пиелонефрит – у 5 (5,8%); бессимптомная бактериурия – у 9 (10,5%); гестационная гипертензия – у 3 (3,5%); гестационные отеки без протеинурии – у 9 (10,5%); ВСД по гипотоническому типу – у 2 (2,3%); острый бронхит – у 4 (4,7%); острый отит – у 1 (1,2%); острый геморрой – у 3 (3,5%); маловодие – у 1 (1,2%); многоводие – у 4 (4,7%); у беременных группы контроля: рвота беременных – у 4 (13,3%); угрожающий аборт – у 9 (30,0%); бактериальный дисбиоз с повторяющимися обострениями – у 12 (40,0%); гестационная анемия легкой степени – у 13 (43,3%); ОРВИ – у 5 (16,7%); гестационная гипертензия – у 1 (3,3%); гестационные отеки без протеинурии – у 3 (10,0%); тромбоцитопения – у 1 (3,3%); остеопороз позвоночника с выраженным болевым синдромом – у 1 (3,3%); ВСД по гипотоническому типу – у 1 (3,3%); многоводие – у 3 (10,0%) соответственно.

Во время операции у 7 (8,1%) беременных исследуемой группы произведены энуклеации лейоматозных узлов; висцеролиз – у 6 (7,0%); перевязка маточных труб по Мадленеру – у 3 (3,5%); иссечение старого послеоперационного рубца – у 16 (18,6%) пациенток; в группе же контроля у 2 (6,7%) произведена энуклеация лейоматозного узла; висцеролиз – у 8 (26,7%); иссечение старого послеоперационного рубца на коже передней брюшной стенки – у 7 (23,3%).

Средняя кровопотеря во время операции у женщин исследуемой группы составила $595,2 \pm 9,09$ мл, в группе контроля – $585,6 \pm 8,4$ мл ($p > 0,05$). Родилось 117 детей со средней массой тела $3246,6 \pm 0,18$ гр в исследуемой группе и $3456,5 \pm 0,19$ гр – в группе контроля. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах составила $7,8 \pm 0,02$ и $8,2 \pm 0,03$ балла в исследуемой группе и $7,05 \pm 0,07$ и $7,83 \pm 0,03$ – в группе конт-

роля. Шесть новорожденных (20,0%) в группе контроля родились со сниженной оценкой по шкале Апгар (6-8 баллов) с установленным дистрессом плода перед родоразрешением.

В соответствии с классификацией Болдыревой М.Н. (2010г.) [6], у беременных исследуемой группы микробный спектр влагалищного содержимого до лечения оценен следующим образом: выраженный смешанный дисбиоз – у 64 (74,47%), выраженный чистый – у 19 (22,09%), умеренный смешанный – у 3 (3,78%); в контрольной группе: выраженный смешанный дисбиоз – у 28 (93,30%), выраженный смешанный дисбиоз – у 2 (6,70%).

Как видно из данных, приведенных в таблице, активная этиотропная коррекция анаэробного дисбиоза снизила количество условно-патогенных облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnarella vagin.*, *Eubacterium spp.*, *Megasphera spp.*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma spp.*) и улучшила процентное соотношение типа биоценозов - нормоценоз у 77 (89,5%), умеренный влагалищный дисбиоз – у 9 (10,5%) беременных, при этом выявлены меньшие значения характеристик микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой группы.

При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого беременных исследуемой группы у 11 (12,8%) получен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *E. faecalis* – у 3 (3,5%) беременных. В группе контроля же рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* – у 5 (16,7%), *E. faecalis* – у 2 (6,7%) соответственно. При бактериологическом исследовании околоплодных вод не установлен рост микрофлоры у беременных исследуемой группы, а у беременных контрольной группы обнаружен *S.epidermidis* – в 1 (3,3%) наблюдении.

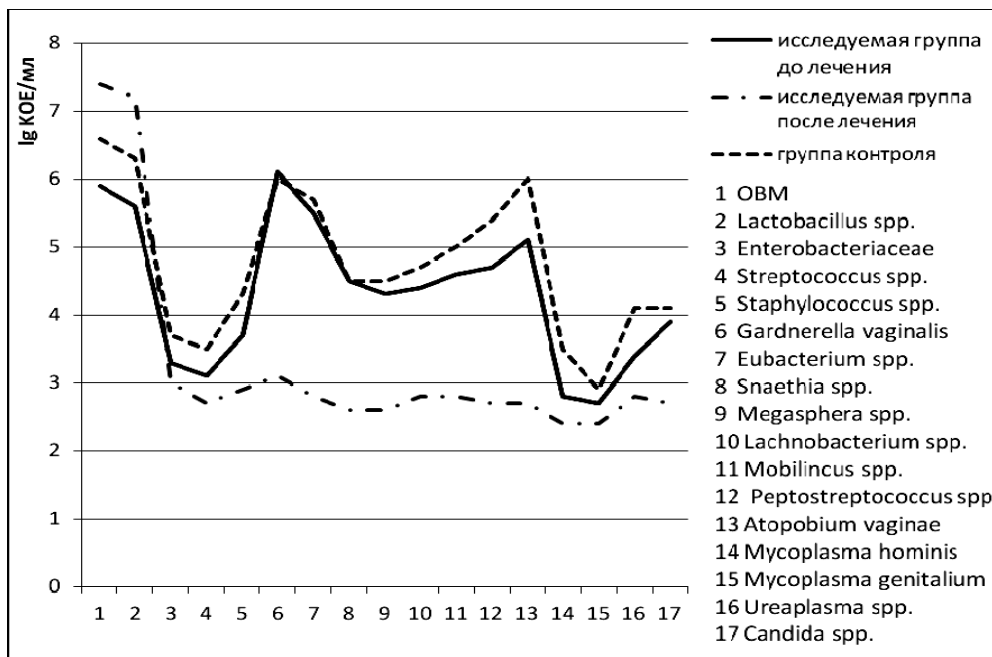
Бактериологическое исследование плацентарной ткани установило рост *E.Coli* 10^2 КОЕ/мл у 1 (1,7%) родильниц исследуемой группы и у 2 (6,7%) – в контрольной группе. *E.cloacae* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7%), *S.Haemolyticus* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7%), *K.pneumoniae* – у 1 (3,3%), *Ps. Aeruginosa* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 1 (3,3%), *Ps. Seracalia* 10^2 КОЕ/мл - у 1 (3,3%).

Цитологический аспират из оперированной матки характеризовался стадией процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме у 82 родильниц (95,3%) исследуемой группы и у 14 родильниц (46,7%) контрольной группы, т.е. у каждой второй родильницы.

Результаты ДНК-диагностики микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой и контрольной групп (M±m)

Микрофлора	Исследуемая группа до лечения	Исследуемая группа после лечения	p	Группа контроля	p
1. Общая бактериальная масса	5,9±0,16	7,4±0,08	<0,05	6,6±0,33	<0,05
Нормофлора					
Lactobacillus spp.	5,6±0,16	7,2±0,08	<0,05	6,3±0,33	>0,05
Факультативно-анаэробные микроорганизмы					
Enterobacteriaceae	3,3±0,10	3,0±0,09	>0,05	3,7±0,23	<0,05
Streptococcus spp.	3,2±0,09	2,7±0,06	<0,05	3,5±0,20	<0,05
Staphylococcus spp.	3,7±0,11	2,9±0,08	<0,05	4,3±0,29	>0,05
Облигатно-анаэробные микроорганизмы					
Gardnarellavagin./Prevotellabivia	6,1±0,15	3,1±0,06	<0,05	6,0±0,27	<0,05
Eubacterium spp.	5,5±0,14	2,8±0,06	<0,05	5,7±0,26	<0,05
Sneathia spp./ Fusobacterium spp.	4,5±0,18	2,6±0,07	<0,05	4,5±0,29	<0,05
Megasphaera spp./ Veilonella spp./ Dia	4,3±0,16	2,6±0,08	<0,05	4,5±0,33	<0,05
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	4,4±0,16	2,8±0,08	<0,05	4,7±0,26	<0,05
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.	4,6±0,16	2,8±0,08	<0,05	5,0±0,26	<0,05
Peptostreptococcus spp.	4,7±0,15	2,7±0,06	<0,05	5,4±0,27	<0,05
Atopobium vaginae	5,1±0,17	2,7±0,05	>0,05	6,0±0,26	<0,05
Микоплазмы					
Ureaplasma spp.	3,4±0,10	2,8±0,07	>0,05	4,1±0,24	>0,05
Дрожжеподобная флора					
Candida spp.	3,9±0,12	2,7±0,05	<0,05	4,1±0,22	>0,05

Данные из таблицы представлены в графическом изображении:



Микробный спектр влагалищного отделяемого у беременных сопоставимых групп

Воспалительный тип мазка установлен у 4 родильниц исследуемой группы (4,7%) и у 16 родильниц контрольной группы (53,3%) ($p < 0,05$).

Анализ результатов УЗИ-сканирования оперированной матки на 4-5 сутки после кесарева сечения показал, что нормальные размеры матки наблюдались у 84 (97,7%) родильниц исследуемой группы и у 14 (46,7%) - контрольной группы, т.е. у каждой 2 родильницы выявлена субинволюция матки ($p < 0,05$).

При патогистологическом исследовании плаценты у 2 родильниц исследуемой группы (2,3%) и у 14 (46,7%) контрольной группы выявлены признаки восхождения инфекции (серозный децидуит, серозный хорионамионит и серозный гнойный мембранит) и субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность, т.е. у каждой второй родильницы выявлены признаки восходящей инфекции последа.

Результаты комплексного обследования беременных и родильниц определили четкую взаимосвязь увеличения частоты послеродовых

гнойно-септических осложнений у беременных и родильниц с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом, что подтверждает необходимость проведения своевременной диагностики и этиотропной коррекции выраженного анаэробного дисбиоза особенно при планировании кесарева сечения.

ВЫВОДЫ

1. При планировании кесарева сечения необходимо изучить видовую и количественную характеристики микробного спектра влагалищных выделений и при выявлении выраженной облигатно-анаэробной инфекции обязательно провести этиотропную коррекцию влагалищного дисбиоза (клиндамицин, пробиотики).

2. Своевременная этиотропная коррекция выраженного анаэробного влагалищного дисбиоза значительно улучшает клинические результаты послеродового периода и снижает частоту его гнойно-септических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болдырева М.Н. "Фемофлор" исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для врачей / М.Н. Болдырева. – М., 2010. – 12 с.
2. Куперт М.А. Эндометрит после родов (группы риска, особенности клиники и диагностики) / М.А. Куперт, П.В. Солодун, А.Ф. Куперт // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 42-46.
3. Можейко Л.Ф. Сонографическое исследование матки и показателей маточного кровотока в диагностике послеродового эндометрита / Л.Ф. Можейко, М.С. Вербицкая // Мед. панорама. – 2011. – № 6. – С. 8-12.
4. Особенности патогенной микрофлоры у родильниц высокого инфекционного риска / Ю.И. Тирская, Т.И. Долгих, Л.И. Лазарева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 16.

5. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / К.И. Плахова. – М., 2007. – 20 с.
6. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis / A. Cape, R.E. Tuomala, C. Taylor [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, N 4. – P. 812-818.
7. Polatti F. Bacterial vaginosis, *atopobium vaginae* and nifuratel / F. Polatti // *Current Clinical Pharmacology.* – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 36-40.
8. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria and lactobacilli to rifaximin, metronidazole and clindamycin / S.L. Hillier, L. Cosentino, M. Petrino [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2013. – Vol. 89. – P. 28-29.

REFERENCES

1. Boldyreva MN. ["Femoflor" study biocenosis urogenital tract of women in reproductive age using PCR with the detection result in real time]. *Toolkit for doctors.* 2010;12. Russian.
2. Kupert MA, Solodun PV, Kupert AF. [Endometritis after childbirth (line group, Features and clinical diagnosis)]. *Ross. Journal obstetrics-gynecology.* 2003;4:42-46. Russian.
3. Mozheyko LF, Verbitskaya MS. [Sonographic examination of the uterus and uterine blood flow pa-

- rameters in the diagnosis of postpartum endometritis. *Med. panorama.* 2011;6:8-12. Russian.
4. Tirskaia YI, Dolgikh TI, Lazareva LI. [Features of pathogenic organisms in parturients high infectious risk]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2013;1:1-16. Russian.
5. Plakhova KI. [Features bacterial vaginosis therapy, associate with *Atopobium vaginae*, and is characterized by secretions with vagina s Using DNA] Chip: Avtoreferat 14.01.01. «Obstetrics and hynekolohyya». 2007;20. Russian.

6. Cape A, Tuomala RE, Taylor C. [Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis]. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(4):812-8. Russian.

7. Polatti F. Bacterial vaginosis, atropobium vaginae and nifuratel. *Current Clinical Pharmacology.* 2012;7(1):36-40.

8. Hillier SL, Cosentino L, Petrina M. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria and lactobacilli to rifaximin, metronidazole and clindamycin. *Sex. Transm. Infect.* 2013;89:28-29.

Стаття надійшла до редакції
28.04.2015



УДК 613.95:612.017-037

І.Л. Височина

**РІВЕНЬ АДАПТАЦІЇ ЯК БАЗИСНА
ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я:
МОЖЛИВОСТІ ОЦІНКИ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ДЕЗАДАПТИВНИХ ПОРУШЕНЬ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра сімейної медицини ФПО
(зав. – д. мед. н. І.Л. Височина)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Family Medicine, Faculty of Advanced Education
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: vysochynail@gmail.com*

Ключові слова: діти, адаптація, дитячі будинки, математична модель, прогнозування
Key words: children, adaptation, orphan asylums, mathematical model, prognosis

Реферат. Уровень адаптации как базисная характеристика состояния здоровья: возможности его оценки и прогнозирование дезадаптивных нарушений. **Высочина И.Л.** У 236 детей из детских домов в возрасте от 4 до 18 лет определен уровень адаптации на основании комплексного обследования с интегративной оценкой состояния их здоровья (анамнестические данные, данные объективного осмотра, антропометрия, батарея психологических методик (опросник Айзенка; личностный опросник Шмишека (подростковый вариант), тэппинг - тест по Е.П. Ильину, детский опросник неврозов; тест оперативной оценки самочувствия, активности и настроения; диагностика тревожности по Спилбергу - Ханину; тест Люшера; тест цветных отношений). Проявления дезадаптации регистрировались как на психологическом (нейротизм, высокая тревожность, снижение работоспособности, активности и психологической выносливости, нарушение сна, наличие акцентуаций и невротических расстройств), так и на соматическом (рекуррентные острые респираторные заболевания, низкое физическое развитие, обострение хронических очагов инфекции и отягощенный биологический анамнез) уровнях, что обобщило вывод о наличии низкого уровня состояния здоровья воспитанников детских домов. Автором разработаны математические модели оценки адаптации и прогноза дезадаптации, что позволило выявить детей группы риска по развитию нарушений адаптации и детей с дезадаптацией, разработаны коррекционные программы в зависимости от уровня и тяжести дезадаптивных нарушений.

Abstract. Adaptation level as the basic health status characteristics: possibilities of its assessment and forecasting of desadaptation violations. **Vysochyna I.L.** On the basis of comprehensive survey with integrative assessment of health state (medical history data, physical examination, anthropometry, battery of psychological tests (Eysenck, Shmishkek's Personality Inventory (teen version), tapping - test by E.P. Ilyin, children's questionnaire of neuroses; test

for rapid assessment of health, activity and mood, anxiety diagnosis by Spielberg - Khanin; Luscher test, color relations test) level of adaptation was defined in 236 children from orphanages aged from 4 to 18 years. The manifestations of maladjustment were registered both on psychological level (neuroticism, high anxiety, decreased performance, activity and psychological endurance, sleep disturbance, presence of accentuation and neurotic disorders) and somatic level (recurrent acute respiratory infections, poor physical development, exacerbation of chronic foci of infection and burdened biological history); this summarizes conclusions on a low level of health status of children in orphanages. The author has developed mathematical models of adaptation assessment and prediction of desadaptation, which allowed to identify children at risk for the development of adaptation disorders and children with maladjustment; according to the level and severity of maladaptive disorders correction programs are designed.

Стан здоров'я дитячого населення є одним з основних показників рівня добробуту суспільства [1, 12, 19]. В Україні актуальність вивчення питання щодо стану здоров'я особливої соціальної групи - дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківської опіки [6, 8, 13], предетермінована не лише контекстом офіційно-визнаного сутнісного визначення поняття «здоров'я», а саме, наявність «здорового» соціального середовища та відсутність «межових» станів або хронічних захворювань [7]; даними ВООЗ, що найбільш важливим є здоровий початок життя, а основною причиною погіршення стану здоров'я населення є спосіб життя, а також достатньо суперечними даними щодо якості здоров'я та життя цих дітей [4, 15, 16, 22].

Мета дослідження – розробити математичну модель оцінки рівня адаптованості та прогнозування дезадаптивних порушень у дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківської опіки, на підставі інтегральної оцінки стану здоров'я в контексті їх адаптації до умов проживання в дитячому будинку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети на першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз даних 328 стандартних історій розвитку дитини (40,5% дівчат та 59,5% хлопчиків) з дитячих будинків (ф. 112о); даних 234 шкільних медичних карток вихованців ДБ на момент оформлення їх до вступу в школу (ф. 26о) з аналізом у цих дітей рівнів захворюваності і поширеності основних класів хвороб, що дозволило оцінити стан здоров'я дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківської опіки, як низький.

На другому етапі дослідження з метою визначення рівня адаптації проведено інтегративну оцінку стану здоров'я 236 вихованців ДБ віком від 4 до 18 років (основна група спостереження), що включало загально-клінічне, антропометричне, бактеріологічне, імунологічне (IL-2, IL-4, IL-10; IL-12p70; IL-12p40⁺p70; TGFβ₁; проти-мікробні білки α-дефензини 1-3 (HNP 1-3), лактоферин та SIgA) та психологічне дослідження (опитувальник Айзенка (EPI); особистісний опи-

тувальник Шмішека (підлітковий варіант) [10, 23], теплінг – тест за Є.П.Льїним [14], дитячий опитувальник неврозів (ДОН); тест оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою (САН); діагностика тривожності за Спілбергом - Ханіним; тест Люшера [18]; тест кольорових відносин (ТКВ) [2, 21]).

На третьому етапі дослідження використання теореми Байєса і послідовного (секвенціального) аналізу Вальда з розрахунком інформаційної міри Кульбака (I), логістичної регресії дозволило побудувати модель оцінки ступеня адаптованості і прогнозування ризику розвитку дезадаптації у дітей залежно від низки вивчених чинників [9, 11, 17].

Статистична обробка результатів цього дослідження (ліцензійна програма STATISTICA v.6.1; серійний номер AJAR 909 E415822FA) проводилась з використанням параметричних і непараметричних критеріїв; оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за коефіцієнтами кореляції Спірмена (r), показником відношення шансів (OR) і його 95% довірчим інтервалом (CI). Використовувалось три рівні статистичної значущості результатів досліджень – p<0,05; p<0,01 та p<0,001; при p<0,10 визначали тенденцію [9, 11, 17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Математична обробка результатів обстеження 236 дітей з узагальненням всіх результатів дослідження за 510 показниками дозволила розробити математичну модель оцінки ступеня адаптації та прогнозування дезадаптації у вихованців ДБ та сформуванню концепцію формування різних рівнів адаптації з визначенням ролі особливостей психічного стану та взаємозв'язаного з ним функціонування імунної системи в цих дітей.

Узагальнений аналіз матриці найбільш значущих кореляційних векторів між психологічними та імунологічними складовими адаптації (табл. 1) дозволив виявити своєрідні асоціації імунних і психофізіологічних патернів, які за структурою та формами характеризували різнорівневі порушення адаптації у вихованців ДБ.

Матриця найбільш значущих ($p < 0,05$) кореляційних векторів (r) між складовими адаптації у вихованців дитячих будинків

Показник	Лейкоцити	Лімфоцити	CD25	IL-2	IL-4	IL-12p70	TGFβ	SIgA	IgG	IgM	IgA
Екстраверсія ¹		0,35		-0,77				-0,50	0,31		
Нейротизм ¹				0,60		0,78					-0,40
Педантизм ²	0,34			-0,67			-0,45				
Демонстративність ²	0,35	0,37	0,41	-0,97			-0,36				
Тривожність ²			0,47			0,45					
Песимизм ²						0,93		-0,34	-0,45		
Збудливість ²						0,50				-0,56	
Чутливість ²		0,45	0,70	-0,46			-0,40	-0,33			
Завзятість ²						0,63	-0,37		-0,44		
Циклотимія ²				-0,46	0,49					-0,33	
Захопленість ²	0,35	0,61						0,31			
Астенія ³			0,32			0,41					
Тривожність ³						0,38	-0,32				
Депресія ³		0,30	0,32	-0,36	0,35						-0,37
Порушення поведінки ³				-0,69				0,30			
Активність ⁴	0,60	0,43				0,61	-0,33				-0,34
Настрій ⁴										0,36	
Компенсація тривоги ⁵		-0,38				-0,54					
Працездатність ⁵	-0,33	0,34		-0,59	-0,52	-0,54	0,56	-0,30			
Відчуття втрати домашнього вогнища ⁵		0,31				-0,68			0,30		
Деадаптація ⁵			-0,40			0,50		-0,39	-0,38	-0,30	
Фрустрація у потребі соціального ствердження ⁵	0,42	0,56	0,32	0,91	0,70					0,30	
Утруднена соціальна адаптація ⁵	0,34		-0,39	0,64	0,49		-0,37		-0,37		
Тривожність ⁵	0,59	-0,32					-0,32	-0,31			
КВБ ⁵						-0,46		-0,46			
Відношення до себе ⁶				0,77	0,72						
Здоров'я ⁶		-0,33		0,91				0,57			
Шкільні заняття ⁶			0,40	0,64							-0,34
Хвороба ⁶					0,46						0,33
Сон ⁶					0,42	0,50					
Емоційна витривалість ⁶			-0,38			-0,70		0,40			
Дитячий будинок ⁶		-0,38	-0,54						0,37		0,39
Майбутнє ⁶			0,40								
Фізична витривалість ⁶									-0,32	0,68	
Особистісна тривожність ⁷											-0,31

Примітки: ¹ – тест Айзенка; ² – тест Шмішека; ³ – ДОН; ⁴ – САН; ⁵ – обробка тесту Люшера, за рекомендаціями Т.Н.Бояршинової; ⁶ – ТКВ; ⁷ – тест Спілберга-Ханіна.

За нашими даними, типологічні характеристики особи (нейротизм, тривожність, песимізм, збудливість, завзятість, циклотимія) та формування межових невротичних розладів за шкалами астенії і депресії в обстежених дітей ДБ, які мали порушення адаптації, визначали їх схильність до вираженої Th₁ відповіді (табл. 1), у той час, як особливості емоційного профілю особи (наявні проблеми сну, фрустрація у потребі соціального ствердження, утруднена соціальна адаптація та колірні асоціації до стану хворобливості на ГРЗ) детермінували схильність до вираженої Th₂ відповіді на рівні імунологічної складової адаптації.

Низький рівень протективного імунітету слизових верхніх дихальних шляхів (табл. 1) у дітей з ДБ корелював з типологічними особливостями (високий рівень екстраверсії, виразні песимізм та чутливість) та емоційними порушеннями за рахунок вегетативного дисбалансу, високої тривожності, що узагальнювалось низькою працездатністю і формуванням стану дезадаптованості.

В обстежених дітей акцентуації за шкалами збудливості, циклотимії та висока особистісна тривожність визначали низький рівень ранньої системної гуморальної відповіді, в той час як низький рівень пізньої системної гуморальної відповіді корелював з емоційною виснаженістю (низька витривалість), утрудненою соціальною адаптацією та акцентуаціями за шкалами песимізму й завзятості (табл. 1).

Колірні методики (тест кольорових відношень; простий тест Люшера з обробкою його результатів за рекомендаціями Т.Н. Бояршинової) зарекомендували себе як достатньо ефективний інструментарій визначення рівня адаптації у вихованців ДБ. Так, рівень адаптації, визначений на початку обстеження, був пов'язаний з відношенням до стану власного здоров'я шкали ТКВ ($r=0,267$; $p<0,05$), що характеризувало ширість відповідей та порівняність суб'єктивних відчуттів щодо власного здоров'я з об'єктивною оцінкою рівня адаптації в сукупності багатоконпонентного обстеження.

У структурі ТКВ, вік обстежених дітей з ДБ мав вірогідну зворотну кореляцію з такими поняттями, як ставлення до хвороб ($r=-0,341$; $p<0,01$), сну ($r=-0,263$; $p<0,05$) та школи ($r=-0,255$; $p<0,05$), що в клінічному аспекті характеризує емоційно більш нейтральне ставлення дітей до власних хвороб, порушень сну та проблем у школі з періодом дорослішання та свідчить про більш високий рівень емоційної пристосованості цих дітей до підліткового віку.

Статеві відмінності ТКВ проявлялися у дівчаток більшою мірою втомлюваністю та

невпевненістю у майбутньому, в той час як у хлопчиків ресструвалось більш високе емоційне значення перенесених гострих респіраторних інфекцій, що підтверджується вірогідними зв'язками статі дітей ДБ зі ставленнями до відчуття втоми ($r=0,290$; $p<0,05$), до власних захворювань (ГРЗ) ($r=-0,269$; $p<0,05$) та колірних асоціацій до себе в майбутньому ($r=0,317$; $p<0,05$).

Стан цитокинового балансу в дітей з ДБ, як відношення про- та протизапальних інтерлейкінів, визначався вірогідними кореляційними зв'язками рівня протизапального ІЛ-10 з колірними асоціаціями ставлення дитини до власних хвороб (ГРЗ) ($r=0,255$; $p<0,05$) та сну ($r=-0,273$; $p<0,05$), а вміст протизапального ІЛ-4 контролював емоційне ставлення до власних хвороб ($r=0,274$; $p<0,05$) та поведінки ($r=0,327$; $p<0,01$). Вміст прозапального ІЛ-12p70 регулював емоційне ставлення до витривалості ($r=-0,375$; $p<0,01$) і сну ($r=0,262$; $p<0,05$), а рівень прозапального ІЛ-2 корелював з колірними асоціаціями щодо власного здоров'я ($r=0,339$; $p<0,01$) та навчання у школі ($r=0,271$; $p<0,05$).

Узагальнення конструкту кореляційних векторів результатів ТКВ та цитокинового статусу показало високе значення впливу емоційної оцінки кольорового вибору на баланс інтерлейкінів, причому зміна полярності в емоційному ставленні до сну опосередковано визначала переключення Th₁/Th₂ напрямку імунної відповіді через основні міжклітинні шляхи сигнальної регуляції, що є значущим з огляду на високу частоту та значущість скарг на страшні сни, поганий сон та проблеми засинання, виявлених у дітей з ДБ.

Оцінка ТКВ у вихованців ДБ дозволила встановити взаємозв'язки ставлення до власного здоров'я та колірної оцінки втоми з концентрацією SIgA ($r=0,360$; $p<0,01$ і $r=0,298$; $p<0,05$ відповідно) та з вмістом лактоферину ($r=-0,260$; $p<0,05$ і $r=-0,258$; $p<0,05$ відповідно).

З огляду на значущість фактору життя вихованців поза сім'єю, в приблизно однакових умовах функціонування ДБ, окремо було проаналізовано ставлення цих дітей до життя в дитячому будинку крізь емоційну складову їх адаптації, та їх вплив на імунологічні показники, які за сукупністю визначають загальний стан резистентності та протиінфекційного захисту організму.

За нашими даними, рівень емоційного ставлення до життя у ДБ визначав кількість імункомпетентних клітин у крові – лімфоцитів ($r=0,288$; $p<0,05$), контролював експресію CD25⁺ клітин ($r=-0,331$; $p<0,01$), як показника активованих Т- та В-лімфоцитів у крові; впливав на антитілоутворення через сироватковий IgA ($r=0,290$;

$p < 0,05$) та IgG ($r = 0,276$; $p < 0,05$), тим самим виступаючи координатором і клітинної, і гуморальної ланки імунітету, дисбаланс яких підсилювався зі збільшенням виразності негативного емоційного ставлення вихованців до дитячого будинку.

Узагальнення результатів ТКВ свідчать про формування особливого емоційного стану у вихованців ДБ, в якому негативна полярність характеристик детермінувала необхідність корекційних заходів порушень адаптації, що у клініці проявлялося низькою психологічною та емоційною витривалістю ($r = -0,330$; $p < 0,01$), низькою толерантністю до фізичного навантаження ($r = -0,261$; $p < 0,05$), проблемами у відносинах з друзями та в школі ($r = -0,295$; $p < 0,05$), виразністю відчуття втоми ($r = 0,293$; $p < 0,05$), невизначеністю у ставленні до майбутнього ($r = 0,261$; $p < 0,05$) та негативним ставленням до себе ($r = 0,260$; $p < 0,05$), що узагальнювало всі емоційні характеристики колірними асоціаціями до життя у ДБ ($r = -0,266$; $p < 0,05$).

Для узагальнення й оцінки ступеня адаптованості дитини з ДБ в авторській прогностичній

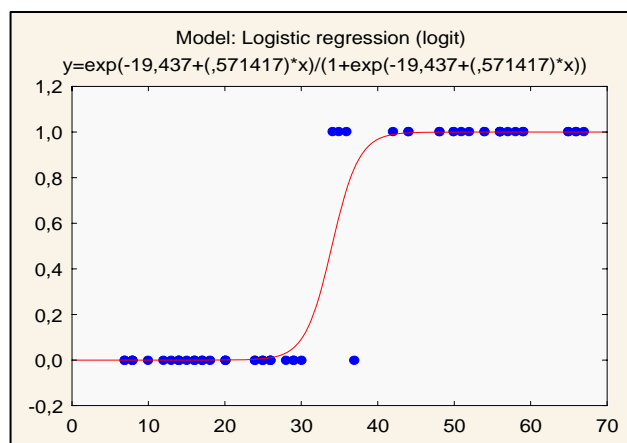


Рис. 1. Залежність теоретичної ймовірності розвитку дезадаптації від сумарного балу

Виявилось, що стан дитини був задовільним, якщо ΣB за всіма складовими (клініко-анамнестичними, імунологічними, психологічними) не перевищувала 30 балів (теоретична ймовірність розвитку дезадаптації $P \leq 8,9\%$) і ця сума була прийнята як порогова. При $30 < \Sigma B \leq 34$ відзначається напруження механізмів адаптації ($P \leq 50,0\%$), при $34 < \Sigma B \leq 38$ – незадовільна адаптація ($P \leq 90,0\%$), при $\Sigma B > 38$ – зрив адаптації ($P > 90,0\%$). Практична перевірка ефективності прогнозування ризику розвитку дезадаптації за сумарним балом вище 30 показала високу специфічність (96,4%) і чутливість (96,9%) запропонованого методу.

Розроблена авторська діагностична модель оцінки стану адаптації та прогнозу дезадаптації

моделі формування стану адаптації та ризику розвитку дезадаптації з використанням методу логістичної регресії було визначено порогові (граничні) значення сумарного балу, які є визначальними у прогнозуванні порушень адаптації, формуванні стану дезадаптації і необхідності її корекції. Для цього обчислювали суму балів (ΣB) для кожного спостереження, використовуючи відповідну вагову кваліфікацію діагностичних / прогностичних критеріїв (ДК), опрацьовану за допомогою секвенціального аналізу Вальда.

Адекватність моделі логістичної регресії оцінювалась за критерієм Хі-квадрат $\chi^2 = 75,7$ ($p < 0,001$), значущість коефіцієнтів регресії (B_0, B_1) – за критеріями Стюдента і Вальда ($p < 0,05$). За допомогою цього рівняння були обчислені теоретичні значення ймовірності розвитку дезадаптації для кожного спостереження (рис. 1) та визначено діапазони (95% довірчі інтервали) прогнозованого ризику дезадаптації в групі дітей з доброю адаптацією та в групі дітей з дезадаптацією (рис. 2).

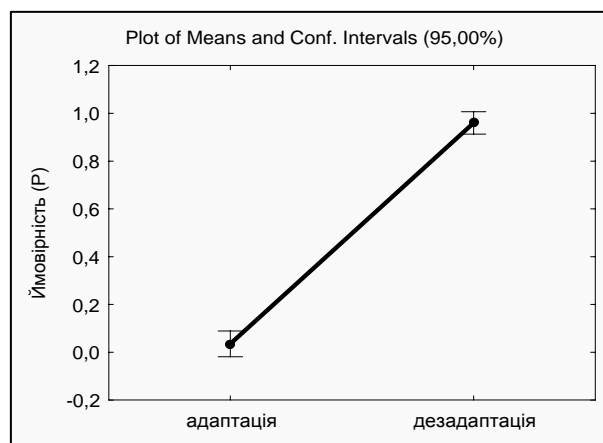


Рис. 2. Діапазон (95% довірчий інтервал) теоретичних ймовірностей розвитку дезадаптації в групах дітей

була апробована та впроваджена в практику охорони здоров'я, що дозволило своєчасно виявити дітей з ризиком розвитку порушень адаптації та своєчасно розробити програми корекції залежно від рівня дезадаптаційних порушень. Схематично алгоритм діагностики стану адаптації в дітей з ДБ наведений на рисунку 3.

Таким чином, з позицій системного підходу вивчено різні аспекти здоров'я дітей-вихованців ДБ з урахуванням можливостей адаптації на різних рівнях її забезпечення на основі поглибленого вивчення механізмів їх формування, розробки удосконалених методів ранньої діагностики та прогнозування.

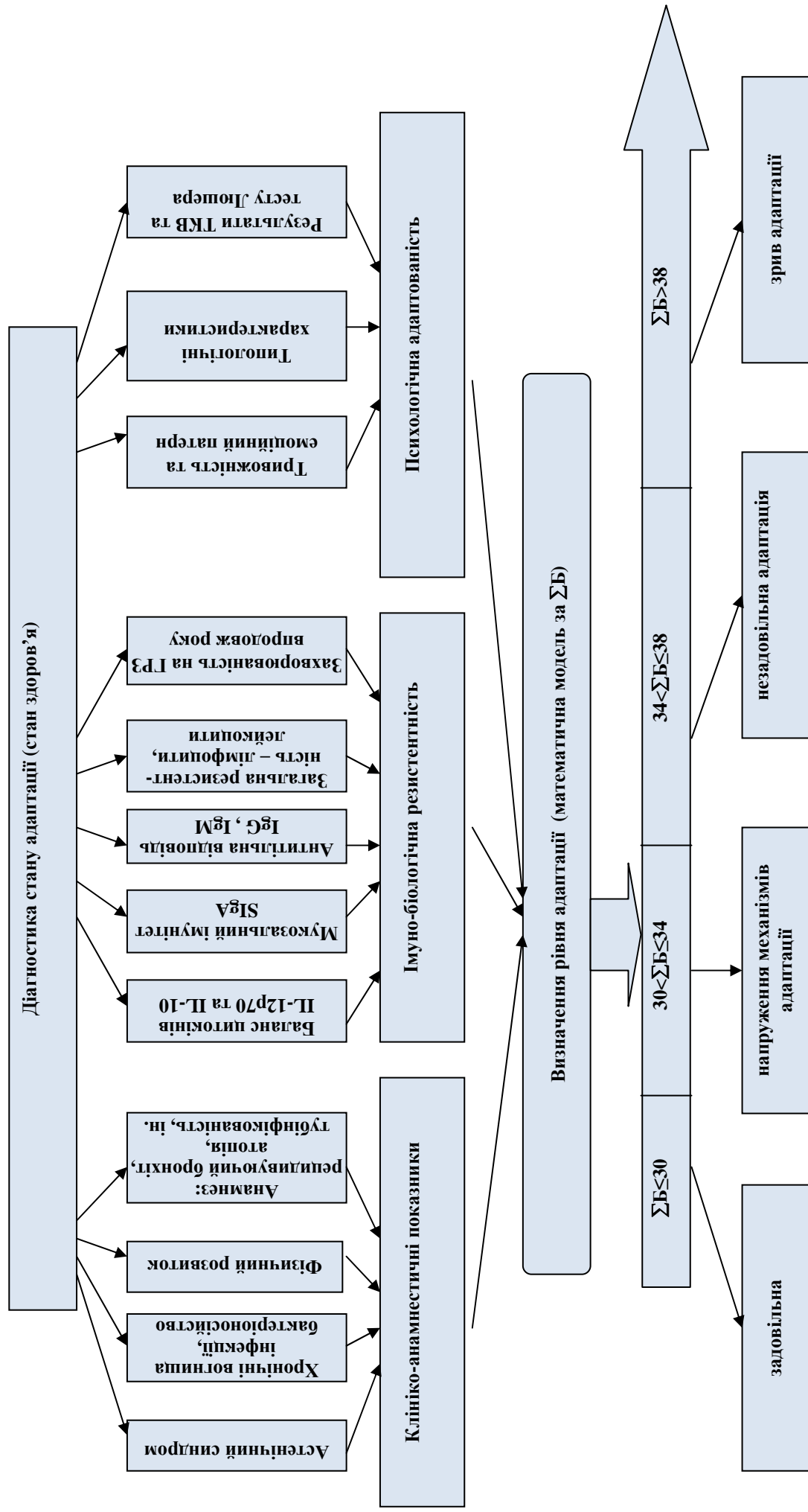


Рис. 3. Алгоритм діагностики стану адаптації у дітей

ВИСНОВКИ

1. Стан здоров'я вихованців дитячих будинків є низьким та характеризується порушеннями адаптації, які проявляються на різних рівнях її забезпечення (соматичний, психологічний, клініко-анамнестичний).
2. Для визначення якості адаптації рекомендується користуватися розробленою системою вагових кваліфікаційних діагностичних / прогно-

стичних критеріїв за допомогою оцінних балів, опрацьованих математичним шляхом.

3. Розроблена математична модель прогнозу ризику стану дезадаптації у вихованців дитячих будинків дозволяє виявити дітей групи ризику та індивідуалізувати призначення коригуючих заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України / Р.О. Моїсеєнко, Я.І. Соколовська, Т.К. Кульчицька, Т.М. Бухановська. // *Соврем. педиатрия*. – 2010. - №3(31). – С. 13-17.
2. Бажин Е.Ф. Цветовой тест отношений: метод. рекомендации / Е.Ф. Бажин, А.М. Эткинд - Л.:ЛНИИ ПНИ им. В.М. Бехтерева, 1985. - 19 с.
3. Белих Н.А. Особливості стану здоров'я дітей із соціально дезадаптованих сімей та можливості його поліпшення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / Н.А. Белих. – К., 2008. – 24 с.
4. Бідність та нерівні можливості дітей в Україні / Л.М. Черенько, С.В. Полякова, А.Г. Реут [та ін.]; за ред. О.М. Лібанової. – К., 2009. – 288 с.
5. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребенка как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача / И.М. Воронцов // *Рос. педиатр. журнал*. – 1999. – № 2. – С. 6-13.
6. Галатир І.А. Щодо причин виникнення явища соціального сирітства у сучасному українському суспільстві / І.А. Галатир // *Соціальна педагогіка: теорія та практика*. – 2012. - №1.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов.- М.: Мед. информ. агентство, 2007.-475 с.
8. Горбатов Д.С. Практикум по психологическому исследованию: учеб пособие / Д.С. Горбатов. – Самара: Издат. дом «БАХРАХ-М», 2003. – 272 с.
9. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. — 175 с.
10. Державна доповідь про становище дітей в Україні (за підсумками 2011 року) / А.Г. Зінченко, С.Ю. Аксьонова, М.Ю. Варбан, О.А. Васильева [та ін.]. – К., 2012 – 188 с.

11. Захист дітей, які потребують особливої уваги суспільства. Статистичний збірник / відп. за вип. І.В. Калачова. – К., 2012. – 79 с.

12. Ильин Е.П. Методические указания к практикуму по психофизиологии (экспресс-методы при изучении свойств нервной системы) / Е.П. Ильин. - Л.: Изд. ЛГПИ им. А.И. Герцена, 1981. - 83 с.

13. Ігнатенко К.В. Соціально-психологічні особливості дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування / К.В. Ігнатенко // *Вісник ЛНУ ім. Тараса Шевченка*. – 2011. – №4 (215) – С. 54 – 62.

14. Клименко О.В. Оцінка рівня здоров'я дітей раннього віку, які виховуються в інтернатних закладах / О.В. Клименко // *Соврем. педиатрия*. – 2009. – № 3 (25). – С. 29-34.

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

16. Люшер М. Цвет вашего характера / М. Люшер. – Из-во: Вече, 1997 – 236 с.

17. Пластунов Б.А. Стан здоров'я дітей-вихованців інтернатних закладів і чинники, що його формують / Б.А. Пластунов, М.І. Завада // *AML*. – 2010 – Т. XVI, № 1. – С. 62-71.

18. Собчик Л.Н. Метод цветových выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера / Л.Н. Собчик. – СПб.: Речь, 2001 – 112 с.

19. Состояние здоровья детей домов ребенка / Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, В.Б. Висягин [и др.] // *Здоровье ребенка*. – 2010 – №5 (26) – С. 56-62.

20. Тестирование детей / под ред. В. Богомолова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2004. – 352 с.

REFERENCES

1. Moiseenko RO, Sokolov'ska JaI, Kul'chic'ka TK, Buhanov'ska TM. [Analysis and morbidity trends of child

- population Ukraine]. *Sovremennaja pediatrija*. 2010;3(31):13-17. Ukrainian.

2. Bazhin EF, Jetkind AM. [Colour test relations: Guidelines]. L.: LNII PNI im. V.M. Behtereva, 1985;19. Russian.
3. Byelykh NA. [Features of health status of children from socially maladjusted families and improving opportunities]. Avtoreferat. Kiiv, 2008;24. Ukrainian.
4. Cheren'ko LM, Poljakova SV, Reut AG. [Poverty and unequal opportunities for children in Ukraine]. Institut demografii ta social'nih doslidzhen' NAN Ukraïni, Ditjachij fond OON (JuNISEF), Ukraïns'kij centr social'nih reform, 2009;288. Russian.
5. Vorontsov IM. [Health and illness of the child as a basis for the professional world outlook and the everyday practice of pediatrician]. Ros. pediatri. zhurnal. 1999;2:6-13. Russian.
6. Galatir IA. [As for the causes of the phenomenon of child abandonment in contemporary Ukrainian society]. Social'na pedagogika: teorija ta praktika, 2012;1. Ukrainian.
7. Gerasimov AN. [Medical statistics]. Med. informacionnoe agentstvo, 2007;475. Russian.
8. Gorbato DS. [Workshop on psychological research: Textbook]. Samara: Izdatel'skij dom «BAHRAH-M». 2003;272. Russian.
9. Gubler EV. [Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics]. Medicina, 1990;175. Russian.
10. Zinchenko AG, Aks'onova SJu, Varban MJu, Vasil'eva OA, et al. [State report on the situation of children in Ukraine (in 2011)]. Kiiv, 2012;188. Ukrainian.
11. [Protection of children in need of special attention of society. Statistical Yearbook]. Kalachova IV. Derzhavna sluzhba statistiki Ukraïni, Kiiv, 2012;79. Ukrainian.
12. Il'in EP. [Methodical instructions to the workshop on psychophysiology (express-methods in the study of the properties of the nervous system)]. Izd. LGPI im. A.I. Gercena, 1981;83. Russian.
13. Ignatenko KV. [Socio-psychological characteristics of orphans and children deprived of parental care]. Visnik LNU im. Tarasa Shevchenka. 2011;4(215):54-62. Ukrainian.
14. Klimenko OV. [Evaluation of the health of young children being raised in institutions]. Sovremennaja pediatrija. 2009;3(25):29-34. Ukrainian.
15. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Morion. 2000;320. Russian.
16. Ljusher M. [The color of your character]. «Ripol klassik»; «Veche», 1997;236. Russian.
17. Plastunov BA, Zavada MI. [The health of children, pupils of boarding schools and factors influencing it]. AML. 2010;XVI(1):62-71. Ukrainian.
18. Sobchik LN. [The method of color choices. Modified eight-colored Lusher test]. SPb, «Rech'», 2001;112. Russian.
19. Julish EI, Balychevceva IV, Visjagin VB. [Health status of children of orphanages]. Zdorov'e rebenka, 2010;5(26):56-62. Russian.
20. Bogomolova V. [Testing of children]. Rostov-na-Donu: Feniks, 2004;352. Russian.

Стаття надійшла до редакції
16.02.2015



УДК 616.24-007.272-036.1:616-005.3-008.815

В.Г. Яковлева**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ
КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

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, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of faculty therapy and endocrinology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: toryriz@yandex.ru

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, коагуляція
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, coagulation

Реферат. Особенности нарушений коагуляционного звена гемостаза у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. **Яковлева В.Г.** Нарушение коагуляционных свойств крови наблюдается при многих заболеваниях дыхательной системы, в том числе и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ). Известно, что в стабильную фазу ХОЗЛ наблюдается выброс провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к нарушениям уровней показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Целью нашего исследования было определить возможность формирования коагуляционных нарушений у больных ХОЗЛ в стабильную фазу патологического процесса на разных этапах течения заболевания и выявить зависимость уровней коагуляционных показателей от степени нарушения вентиляционной функции легких. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 30 больных ХОЗЛ в стабильную фазу заболевания, которые составили основную группу наблюдения ($ОФВ_1=49,5\pm 15,5\%$ должного, мужчин было 27 (90,0%), женщин – 3 (30,0%), средний возраст составил $61,8\pm 7,9$ года, уровень индекса пачка/лет – $34,2\pm 15,3$). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы. Больные основной группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошло 16 больных ХОЗЛ с нетяжелым течением, то есть с уровнем $ОФВ_1 > 50\%$ должной величины ($61,8\pm 7,4\%$ должного), а в подгруппу 2 – 14 больных ХОЗЛ с тяжелым течением заболевания, то есть с уровнем $ОФВ_1 < 50\%$ должной величины ($35,3\pm 8,2\%$ должного). Больные получали базисную терапию согласно стадии заболевания. Всем больным были определены основные показатели коагуляции: уровни протромбинового индекса (ПИ), протромбинового отношения (ПВ), показателя международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) и антитромбина III (АТ III). **Результаты.** Уровни ПИ, ПВ и МНО в подгруппе 1 достоверно отличались от уровней показателей и в подгруппе 2, и в контрольной группе ($p < 0,05$) и указывали на гиперкоагуляцию, тогда как в подгруппе 2 все показатели были абсолютно идентичными показателям контрольной группы. Была определена корреляционная связь между уровнем МНО и уровнем показателя $ОФВ_1$ ($r = -0,73$; $p < 0,01$) в основной группе больных. Уровни АЧТВ, ТВ и АТ III как в основной группе, так и в подгруппах 1 и 2, были идентичными показателям контрольной группы. Достоверной разницы этих параметров между подгруппами также не было обнаружено. **Выводы.** У больных ХОЗЛ уже на раннем этапе формирования заболевания возникают нарушения коагуляционного звена гемостаза преимущественно по внешнему пути свертывания крови в сторону гиперкоагуляции.

Abstract. Peculiarities of coagulation hemostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Yakovlieva V.H.** The violation of blood coagulation properties is observed in many diseases of the respiratory system, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is known that in a stable COPD phase release of proinflammatory cytokines in blood is observed, it leads to disturbance of hemostasis parameters toward hypercoagulation. The aim of our study was to determine possibility of coagulation disorders formation in patients with COPD in a stable phase of pathological process at different stages of disease course and identify relationship between coagulation parameters levels and degree of violation of ventilation lung function. **Materials and methods.** We examined 30 patients with COPD in a stable disease phase, included in the main group ($FEV_1=49,5\pm 15,5\%$ of the due, there were 27 men (90.0%), 3 (30.0%) women, mean age was $61,8\pm 7,9$ years, level of pack /years index - $34,2\pm 15,3$). The control group consisted of 10 healthy subjects matched with the patients of the main group by age and sex. All patients were divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 16 patients with moderate COPD, that is the level of $FEV_1 > 50\%$ ($61,8\pm 7,4\%$ of predicted), and subgroup 2 - 14 COPD patients with severe COPD, that is the level of $FEV_1 < 50\%$ ($35,3\pm 8,2\%$ of predicted). Patients received standard treatment according to the disease stage. Main

indicators of coagulation levels: prothrombin index (PI), prothrombin ratio (PR), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and antithrombin III (AT III) were identified in all patients. Results. The levels of PI, PR and INR in the subgroup 1 differed significantly from those of in the subgroup 2, control group ($p < 0,05$) and pointed at hypercoagulation, whereas in the subgroup 2 all indicators were absolutely identical with control group. Correlation link between the level of INR levels and FEV_1 ($r = -0,73$; $p < 0,01$) in patients of the main group was determined. Levels of APTT, TT and AT III in the main group and in subgroups 1 and 2 were identical to those of the control group. There were no significant differences of these parameters between subgroups 1 and 2. Conclusions. In patients with COPD already at early stage of the disease abnormalities of coagulation hemostasis link mainly on external coagulation pathway toward hypercoagulation develop.

Відомо, що легені виконують важливу роль у регуляції процесів згортання крові. Саме в легенях синтезуються фактори, регулюючі процеси коагуляції та антикоагуляції (гепарин, плазміноген з його активаторами тощо) [1]. Багато факторів системи гемостазу є реактантами гострої фази запалення, у зв'язку з чим запальні реакції, які розвиваються в легенях, можуть призводити до порушень коагуляційних властивостей крові. Такі процеси відбуваються при багатьох захворюваннях дихальної системи, в тому числі і при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [1, 6].

Відомо, що у стабільну фазу ХОЗЛ, як і під час загострення патологічного процесу, спостерігається викид прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 α , IL-6) у кров [1, 5], що в свою чергу призводить до порушення рівнів показників гемостазу, переважно в бік гіперкоагуляції [1, 3, 9, 10, 12]. Було показано, що у хворих на ХОЗЛ різних вікових груп рівні показників плазматичного гемостазу (фібрину, фібриногену) та активність еуглобулінових фракцій крові достовірно були вищими порівняно з показниками у практично здорових осіб. Привертає увагу те, що вказані порушення визначались на фоні нормальних показників антикоагуляційної ланки гемостазу [1, 9].

Досить мало робіт присвячено вивченню зв'язку порушення коагуляційної ланки гемостазу з тяжкістю перебігу захворювання [10, 11]. Існує думка, що порушення деяких коагуляційних параметрів гемостазу залежать від ступеня порушення вентиляційної функції легень. Так, А. Lekka [10] визначив у хворих на ХОЗЛ достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та показником об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), з одного боку, та рівнем показника тиску вуглекислого газу крові (рСО₂) та рівнем ОФВ₁, з іншого. Проте і дотепер остаточно не визначено, на яких рівнях коагуляційного каскаду виникають порушення гемостазу. Для вчасної корекції порушень коагуляції клініцисту необхідно мати простий та доступний спосіб діагностики порушень гемостазу та знати, які саме показники коагулограми є маркерами порушень у системі згортання крові.

Отже, метою нашого дослідження було визначити можливість формування коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу на різних етапах перебігу захворювання та виявити залежність рівнів коагуляційних показників від ступеня порушення вентиляційної функції легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання, які склали основну групу спостереження (ОФВ₁=49,5±15,5% належного, чоловіків було 27 (90,0%), жінок – 3 (30,0%), середній вік становив 61,8±7,9 року, рівень індексу пачка/рік – 34,2±15,3). Формування діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [7]. З дослідження були виключені хворі з тяжкою серцево-судинною патологією в анамнезі та на момент обстеження, тяжкою серцевою недостатністю, тромбоемболіями в анамнезі на тлі венозної недостатності нижніх кінцівок, онкологічними захворюваннями в анамнезі та на момент обстеження, ожирінням. Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, зіставлених за віком та статтю з хворими основної групи.

Залежно від ступеня порушення функції зовнішнього дихання обстежені хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 16 хворих на ХОЗЛ з нетяжким перебігом, тобто з рівнем ОФВ₁>50% належної величини. Рівень ОФВ₁ у групі 1 становив 61,8±7,4% належного, чоловіків було 14 (87,5%), жінок – 2 (12,5%), середній вік становив 59,3±6,1 року, рівень індексу пачка/рік – 36,8±18,6.

До підгрупи 2 увійшло 14 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом, тобто з рівнем ОФВ₁<50% належної величини (ОФВ₁=35,3±8,2% належного, чоловіків було 13 (92,9%), жінок – 1 (7,1%), середній вік становив 64,6±8,9 року, рівень індексу пачка/рік – 31,2±10,4).

Усі хворі отримували базисну терапію згідно зі стадією захворювання [7].

Вентиляційна функція легень оцінювалась за показниками об'єму форсованого видиху за

першу секунду (ОФВ₁) у відсотках належної величини та співвідношення ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) шляхом проведення комп'ютерної спірометрії вранці натще на апараті «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після інгалювання 400 мкг короткодіючого β₂-агоніста (сальбутамол).

Для виключення можливості впливу порушення кількості тромбоцитів на коагуляційні властивості крові у всіх пацієнтів була визначена концентрація тромбоцитів периферійної крові.

Усім хворим було проведено визначення основних показників коагуляції. Для сумарної оцінки зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу обстеженим були визначені протромбін індекс (ПІ), підвищення рівня якого вказує на порушення коагуляційних властивостей крові в бік гіперкоагуляції, протромбінове відношення (ПВ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), рівень якого є одним з основних параметрів, що характеризує коагуляційну систему і є стандартом визначення ефективності згортальної системи крові [2]. Зниження рівнів останніх двох показників коагуляційного каскаду вказує на схильність до гіперкоагуляції крові.

Визначення рівня активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ), який є багатостороннім тестом для оцінки дефіциту всіх факторів згортання крові, було проведено для оцінки внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду [2, 4].

Для оцінки прокоагулянтної ланки коагуляційного гемостазу був визначений рівень тромбінового часу (ТЧ), зниження якого вказує на

порушення переходу фібриногену в фібрин і вказує на схильність крові до гіперкоагуляції. Рівень ТЧ дає загальну характеристику спільного етапу згортання крові та не залежить від зовнішньої і внутрішньої ланок коагуляції, але залежить від стану антикоагулянтної системи [2, 4].

Оцінка антикоагуляційної системи проводилась шляхом визначення рівня антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), який є найбільш важливим кофактором антизгортальних механізмів крові [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0 [6, 8]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, а тенденцію змін вказували в діапазоні $0,05 < p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень тромбоцитів у периферійній крові хворих на ХОЗЛ як в основній групі ($255,4 \pm 59,4 \times 10^9/\text{л}$), так і в підгрупах 1 та 2 ($268,4 \pm 63,6$ та $240,2 \pm 52,5 \times 10^9/\text{л}$ відповідно) достовірно не відрізнявся від рівня показника в контрольній групі ($238,70 \pm 49,0 \times 10^9/\text{л}$). Крім того, в підгрупах ці показники були ідентичні.

Рівні показників коагулограми, які характеризують зовнішній шлях згортання крові, в основній групі достовірно не відрізнялись від рівнів показників у контрольній групі (табл.). Проте рівні ПІ, ПВ та МНВ у підгрупі 1 достовірно відрізнялись від рівнів показників і в підгрупі 2, і в контрольній групі ($p > 0,05$) в бік гіперкоагуляції, тоді як у підгрупі 2 усі показники були абсолютно ідентичними показникам контрольної групи.

Рівні ПІ ПВ та МНВ у хворих на ХОЗЛ (M±m)

Групи та підгрупи обстежених	Показник		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Основна група (n=30)	106,0±10,7	0,95±0,10	0,94±0,11
- підгрупа 1 (n=16)	114,1±6,2 ^{*#}	0,87±0,04 ^{*#}	0,86±0,06 ^{*#}
- підгрупа 2 (n=14)	96,9±6,5 [#]	1,03±0,07 [#]	1,04±0,09 [#]
Контрольна група (n=10)	96,8 ± 2,4	1,03 ± 0,02	1,04 ± 0,03

Примітки: * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) між підгрупою хворих та контрольною групою; # – тенденція змін показника ($0,05 < p < 0,10$) між підгрупами хворих.

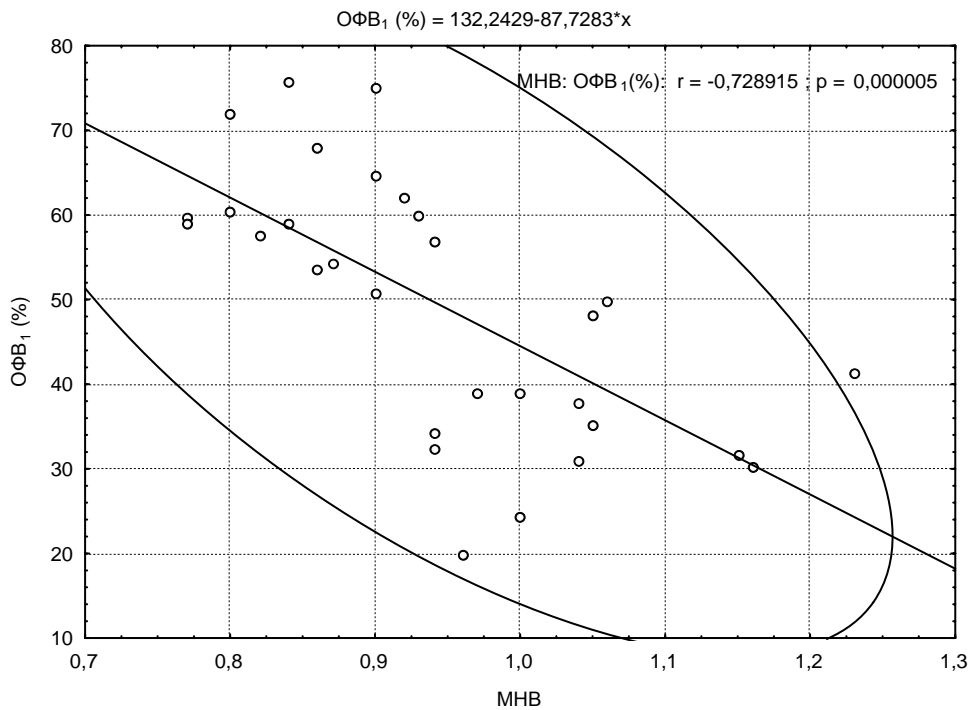
Слід зазначити, що хоч і не було виявлено зв'язку між рівнями показників коагулограми та рівнем ОФВ₁ у підгрупах 1 та 2, у хворих на ХОЗЛ основної групи був визначений кореляційний зв'язок між рівнем МНВ та рівнем

показника ОФВ₁ ($r = - 0,73$, $p < 0,01$) (рис.), що свідчить про більшу схильність до гіперкоагуляції у хворих з нетяжкою бронхообструкцією.

Виявлені нами зміни вказують на те, що порушення коагуляційної ланки гемостазу

розвиваються вже на ранніх етапах формування захворювання. Певне покращення гемокоагуляційних показників, яке спостерігалось у хворих з більш виразною бронхообструкцією, може

вказувати на вплив деяких медикаментів (можливо, глюкокортикостероїдів, які приймає ця категорія хворих) на вищезазначені процеси [5, 11].



Дані кореляційного аналізу щодо рівня МНВ залежно від рівня OFB_1 у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

Щодо внутрішнього шляху коагуляційного гемостазу, рівень АЧТГ як в основній групі ($23,2 \pm 4,2$ с), так і в підгрупах 1 та 2 ($22,0 \pm 3,8$ та $24,6 \pm 4,4$ с відповідно) був ідентичним показнику контрольної групи ($25,6 \pm 2,4$ с). Достовірної різниці цього параметра між підгрупами також не було виявлено.

Щодо рівня ТЧ, то він як і в основній групі ($16,3 \pm 1,2$ с), так і в підгрупах 1 та 2 ($15,8 \pm 1,0$ та $16,9 \pm 1,1$ с відповідно) також був ідентичний показнику контрольної групи ($16,2 \pm 1,1$ с). Між підгрупами рівень показника також не відрізнявся. Нормальний рівень ТЧ на фоні зниженого рівня МНВ у підгрупі 1 можна пояснити тим, що порушення коагуляції крові у хворих на ХОЗЛ відбувається за рахунок факторів системи гемостазу, які є реактантами процесів запалення.

При оцінці антикоагулянтної системи коагуляційного каскаду, яка характеризується рівнем АТ Ш, виявилось, що достовірних змін показника в основній групі ($97,4 \pm 13,7\%$) та в підгрупах 1 та 2 ($95,9 \pm 13,7$ та $99,1 \pm 13,9\%$ відповідно) порівняно з рівнем показника контрольної

групи ($103,3 \pm 4,1\%$) виявлено не було ($p > 0,05$). Між підгрупами показники також були ідентичними ($p > 0,05$). Це вказує на відсутність реакції антикоагуляційної системи на порушення в системі гемостазу як на ранніх, так і на пізніх етапах патологічного процесу, що підтверджується літературними джерелами [1, 9].

Отже, у хворих з більш легким перебігом захворювання вже на етапі формування патологічного процесу відбувається дестабілізація коагуляційної системи за рахунок підвищення рівнів показників зовнішнього шляху згортання крові в бік гіперкоагуляції на фоні відсутності змін в антикоагулянтній системі крові.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ уже на ранньому етапі формування захворювання виникають порушення коагуляційної ланки гемостазу в бік гіперкоагуляції, що зумовлює необхідність моніторингу показників гемостазу з метою їх корекції для зниження ризику виникнення фатальних наслідків коагуляційних порушень (тромбоз, тромбоемболія тощо).

2. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ з нетяжким перебігом у ста-

більну фазу захворювання відбувається переважно по зовнішньому шляху згортання крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких / Э.В. Якушева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Т.В. Прокофьева // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 5. – С. 160.
2. Дзяк Г.В. Практичні навички з питань гемостазіології: нав.-метод. посіб. / Г.В. Дзяк. – Дніпропетровськ, 2011. – 380 с.
3. Добрянський Д.В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д.В. Добрянський // Астма та алергія. – 2011. – №1. – С. 28–31.
4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушенных гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирич. – М.: Триада, 2005. – 227 с.
5. Коваленко С.В. Активність фібринолітичної та протеолітичної систем крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму / С.В. Коваленко, А.Е. Дорофеев // Укр. пульмон. журнал. – 2012. – № 3. – С. 35–37.
6. 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.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. – К., 2013. – 83 с.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких / Я.А. Дзюблик, Н.А. Морозова, Т.В. Яхница [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2002. – № 4. – С. 58–61.

10. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Lekka, M. Dalamaga, M. Triantafilli [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.

11. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / J. Ashitani, H. Mukae, Y. Arimura [et al.] // Intern. Med. – 2002. – Vol. 41. – P. 181–185.

12. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, N 11. – P. 15014 (5).

REFERENCES

1. Yakusheva EV et al. [Hemocoagulation changes in chronic obstructive pulmonary disease]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2008;5:160. Russian.
2. Dzyak GV. [Practical skills on hemostasiology. A training manual]. 2011;380. Ukraine.
3. Dobryans'kiy DV. [Hemorheology and immune disorders and their pharmacological correction with fen-spirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Astma ta alergiya. 2011;1:28–31. Ukraine.
4. Dolgov VV, Svirin PV. [Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis]. M: Triada; 2005:227. Russian.
5. Kovalenko SV, Dorofeev AE. [Fibrinolytic and proteolytic activity of the blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2012;3:35–37. Ukraine.
6. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K: Morion. 2000;320. Russian.
7. Order of Ministry of Health of Ukraine N 555. 2013;83. Ukraine.

8. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. M: MediaSfera. 2002;312. Russian.

9. Dzyublik YaA et al. [Features of hemostatic disorders in elderly patients with chronic inflammatory lung disease]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2002;4:58–61. Russian.

10. Lekka A, Dalamaga M, Triantafilli M et al. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Haematologica. 2008;93:409.

11. Ashitani J, Mukae YA. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med. 2002;41:181–5.

12. Fogarty AW, Lewis SA, McKeever TM et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study. PLoS ONE. 2010;5(11):15014–5.

Стаття надійшла до редакції
17.03.2015

**А.Г. Сірко,
Д.М. Романуха**

ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕПІДЕРМОЇДНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. Л.А. Дзюк)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: neurosirko@mail.ru
e-mail dimadom9@mail.ru

Ключові слова: епідермоїдна пухлина, епідермоїдна кіста, холестеатома, хірургічне лікування, ускладнення, рецидив епідермоїда

Key words: epidermoid tumor, epidermoid cysts, cholesteatoma, surgical treatment, complications, epidermoid recurrence

Реферат. Оптимизация хирургического лечения эпидермоидных опухолей головного мозга. Сирко А.Г., Романуха Д.Н. Несмотря на относительно редкую встречаемость эпидермоидных опухолей головного мозга (ЭОГМ), среди оперированных больных отмечаются достаточно высокие показатели послеоперационной летальности и высокая частота рецидива опухоли. Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с ЭОГМ путем определения оптимальной лечебной тактики. Проведено ретроспективное исследование 17 больных с верифицированной ЭОГМ и анализ литературных источников, посвященных различным проблемам их хирургического лечения. За локализацией ЭОГМ распределились следующим образом: субтенториальная локализация отмечена у 8 (47%) больных, супратенториальная - у 7 (41%). У двух больных (12%) опухоль распространялась супрасубтенториально. Интра- и послеоперационные осложнения отмечены в 3 (18%) случаях; с ухудшением неврологического статуса было выписано 18% (3 пациентов), а послеоперационная летальность составила 6% (1 больной). Актуальным остается вопрос степени радикальности удаления эпидермоидов, так как их неполное удаление приводит к рецидиву заболевания в различные периоды с момента операции. За период проведения исследования (с 2000 по 2013 год) рецидивов опухоли не наблюдалось. На основе полученного опыта изложены основные пути решения возникающих проблем при хирургическом лечении ЭОГМ. Основная цель при удалении эпидермоидов заключается в тотальном удалении опухоли при условии предупреждения ятрогенного повреждения сосудов, нервов и функционально важных участков мозга. Радикальное удаление холестеатом с применением микрохирургической техники при относительно низком уровне осложнений обеспечивает длительный безрецидивный период и высокое качество жизни оперированных больных.

Abstract. Optimization of surgical treatment of epidermoid brain tumors. Sirko A.G., Romanukha D.N. Despite the relatively rare occurrence of epidermoid brain tumors (EBT), high rates of postoperative mortality and a high incidence of tumor recurrence are marked in the operated patients. The purpose of research is to improve treatment results of patients with EBT by determining optimal treatment tactic. A retrospective research of 17 patients with verified EBT was carried out and literary sources on various problems of their surgical treatment were analyzed. By localization EBT were divided as following: subtentorial localization was observed in 8 (47%) patients, supratentorial – in 7 (41%). Two patients (12%) had suprasubtentorial localisation of EBT. Intra- and postoperative complications were observed in 3 (18%) of cases; of patients 18% (3 patients) were discharged with deterioration of neurological status. The main purpose in EBT removing is total tumor removal in conditions of preventing iatrogenic injury of vessels, nerves and functionally important brain areas. Radical removal of cholesteatomas using microsurgical techniques with relatively low complication level provides a long disease-free period and a high quality of life of operated patients.

Епідермоїдні пухлини головного мозку (ЕПГМ) зустрічаються відносно рідко, з частотою близько 0,2 – 1,5% від усіх первинних інтракраніальних новоутворень [11]. ЕПГМ характеризуються своїми особливостями діагностики та лікування.

Одне з найбільших спостережень представлено Трошем Р.М. и соавт. [4]. Авторами проаналізовано 53 випадки оперативних втручань з приводу епідермоїдних пухлин (ЕП) задньої черепної ямки (ЗЧЯ), з них 37 пухлин локалізувались у мостомозочковому куті (ММК) та 16 у

IV шлуночку. Тотальне видалення пухлини досягнуто в 10 (19%) хворих, субтотальне – у 32 (60%) та часткове – у 10 (19%). В 1 випадку (2%) пухлина не була діагностована за життя хворого, який помер після проведеної вентрикулоцистерностомії. Летальність у досліджуваній групі хворих становила 26%, померло 14 оперованих хворих. Летальність при ЕП ММК становила 19% (померло 7 хворих), при ЕП IV шлуночка – 44% (померло 7 хворих). Рецидив пухлини відмічений у 5 (9%) хворих.

Lopes M. et al. [13] повідомили про свій досвід хірургічного лікування епідермоїдів інтракраніальної локалізації, який базувався на результатах оперативних втручань у 44 хворих. У 35 (80%) випадків досягнуто тотальне чи субтотальне видалення пухлини. Післяопераційна летальність становила 9% (померло 4 хворих). Рецидив пухлини відмічений у 2 (4,5%) хворих.

Підсумовуючи літературні дані, слід зазначити, що, незважаючи на відносно рідку частоту ЕПГМ, серед оперованих хворих відзначаються доволі високі показники післяопераційної летальності та висока частота рецидиву пухлини. ЕП, з одного боку, належать до слабо васкуляризованих пухлин, лише капсула має свою судинну мережу. Строма ЕП взагалі не має власних судин, що значно полегшує їх видалення. З іншого боку, тісний зв'язок пухлини з судинами, черепними нервами та функціонально важливими ділянками мозку утруднює тотальне видалення пухлин і збільшує ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Неповне видалення пухлини, в свою чергу, призводить до розвитку рецидивів захворювання у різні періоди з моменту операції.

Враховуючи все вищевикладене, слід зазначити, що проблема хірургічного лікування ЕПГМ потребує подальшого вивчення з метою покращення як найближчих, так і віддалених результатів лікування.

Мета дослідження – покращення результатів лікування хворих з ЕПГМ шляхом визначення оптимальної лікувальної тактики.

Задачі дослідження: провести аналіз найближчих та віддалених результатів лікування ЕПГМ залежно від повноти видалення пухлини; визначити найбільш оптимальну методику видалення ЕПГМ.

МАТЕРИАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено аналіз результатів обстеження та хірургічного втручання 17 хворих з верифікованими ЕПГМ, які знаходилися на лікуванні у відділенні церебральної нейрохірургії №2 комунального закладу “Дніпропетровська обласна

клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова” в період з 2000 по 2013 рік включно. Обстежено 10 чоловіків та 7 жінок у віці від 18 до 64 років (у середньому $37,7 \pm 15,3$ року). До операції всім хворим проводили стандартну спіральну комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). КТ виконували на томографі GE Hi Speed CT/e Dual 2-зрізовий, МРТ - на магнітному томографі Toshiba 1,5 T Vantage XGV 8-Channel MRI.

Операції проводилися під загальною анестезією: ендотрахеальний наркоз з введенням загальних анестетиків та міорелаксантів. Всі оперативні втручання були проведені з використанням мікроскопа МИКО-ЛОМО (7 випадків) або ОРМІ Vario NC 4 Multivision фірми Carl Zeiss (10 випадків). Використовували мікрохірургічний інструментарій фірм: Aescular, Codman, Rhoton, Medicon.

На першу добу після операції всім пацієнтам виконано контрольне КТ дослідження головного мозку з метою виключення післяопераційних ускладнень. З метою визначення повноти видалення пухлини всім хворим через 1 місяць з моменту операції проводили МРТ дослідження головного мозку з використанням таких режимів: T1, T2, FLAIR, DWI та МРТ в послідовності спін-ехо (CISS режим).

Використовували загальноприйнятту шкалу оцінки радикальності оперативних втручань: видалення менше 50% об'єму пухлини розцінювалось як біопсія, 50-95% – часткове видалення, 95-99% – субтотальне видалення, більше 99% - тотальне видалення [2]. При визначенні повноти видалення пухлини враховували як інтраопераційні дані, так і МРТ головного мозку з оцінкою всіх вищезазначених режимів дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За локалізацією ЕПГМ розподілились таким чином: субтенторіальна локалізація відзначена у 8 (47%) хворих, супратенторіальна – у 7(41%). У двох хворих (12%) пухлина поширювалась супра-субтенторіально.

При субтенторіальній локалізації у 5 хворих пухлина розміщувалась у ММК, у 2 – в ділянці IV шлуночка, ще в одного хворого у черв'яку мозочка. При супратенторіальній локалізації у 3 хворих пухлини локалізувались на основі середньої черепної ямки (СЧЯ) з розповсюдженням у скроневу частку, у 2 хворих – на основі передньої черепної ямки (ПЧЯ) з поширенням у лобну частку, у 2 хворих - на конвексимальній поверхні великих півкуль мозку. Супра-субтенторіальне поширення пухлини відзначено у 2 пацієнтів, у цих випадках пухлина поширювалась

через вирізку намету мозочка та була розташована як на основі СЧЯ, так і в ЗЧЯ в ділянці ММК.

Тотальне видалення ЕПГМ досягнуто в 11 (65%) пацієнтів, субтотальне – у 5 (29%), часткове – в одного хворого (6%) (табл.). Субтотальне видалення було зумовлене щільним зрощенням капсули пухлини з оточуючими структурами. Так, у 1 випадку при видаленні пухлини з ММК ділянка капсули щільно спаяна з основною артерією. В іншому випадку при видаленні пухлини в ділянці черв'яка мозочка передня та верхня частини капсули були щільно спаяні з судинами – задньо-нижньою мозочковою артерією та зі стрілоподібним синусом у місці впа-

діння в конфлюенс. Ще в 1 випадку при видаленні пухлини основи СЧЯ, що поширювалась у скроневу частку, відмічено щільне зрощення ділянок капсули з судинами сильвієвої групи та судинним сплетенням бічного шлуночка, базальними венами. У 2 випадках при видаленні пухлин супра-субтенторіальної локалізації констатовано щільне прилягання ділянок капсули до внутрішньої сонної, основної та верхньої мозочкової артерій. У випадку часткового видалення пухлини, яка локалізувалась на дні ІV шлуночка, відмічено щільне зрощення нижніх відділів холестеатоми з епендимою ІV шлуночка та на ¼ площини епідермоїд глибоко проникав у стовбурову частину (продовгуватий мозок).

Повнота видалення ЕПГМ залежно від їх локалізації

Радикальність видалення	Локалізація пухлини						
	субтенторіальна			супратенторіальна			супра-субтенторіальна
	ММК	ІV шлуночок	черв'як мозочка	ПЧЯ	СЧЯ	конвексимальна поверхня	СЧЯ + ЗЧЯ
Тотальне	4	1	-	2	2	2	-
Субтотальне	1	-	1	-	1	-	2
Часткове	-	1	-	-	-	-	-
Всього:	5	2	1	2	3	2	2

Інтра- та післяопераційні ускладнення відзначені у 3 (18%) випадках. В одному випадку під час видалення холестеатоми дна ІV шлуночка спостерігалась тахікардія до 100 уд/хв, зумовлена подразненням стовбурових відділів мозку. Зафіксовано два післяопераційні ускладнення. В одному випадку після видалення гігантської ЕПГМ основи середньої черепної ямки відзначалось формування гематоми на місці видаленої пухлини, що потребувало реоперації. В іншому випадку зафіксовано виникнення асептичного менінгіту. Для його лікування нами застосовувались регулярні люмбальні пункції з метою більш швидкої санації ліквору та внутрішньом'язове введення дексаметазону з розрахунку 16 мг на добу протягом 7 днів.

Серед оперованих нами хворих помер один. Післяопераційна летальність становила 6%. Проведено аналіз цього випадку. Хвора 64 років, надійшла до КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» у тяжкому стані з порушенням свідомості до рівня глибокого приглушення (12 балів за ШКГ). Хворіє понад 8 місяців, погіршення стану протягом останнього тижня. При КТ та МРТ дослідженні виявлена гігантська пухлина основи передньої черепної

ямки, яка поширювалась у праву та ліві лобні частки, третій шлуночок (рис. 1, 2). За своїми характеристиками новоутворення відповідало епідермоїдній пухлині (холестеатомі). Пухлина викликала порушення лікворотоку, виражене гідроцефальне розширення бічних шлуночків з перивентрикулярним набряком.

Хворій виконано втручання – тотальне видалення пухлини одностороннім субфронтальним доступом. Незважаючи на видалення пухлини, стан хворої залишався тяжким, з наростанням рівня порушення свідомості. На третю добу хвора померла. На аутопсії підтверджена повнота видалення пухлини, виявлені ознаки вираженого набряку мозку з вклиненням мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір. Ретроспективно, провівши детальний аналіз цього випадку, приходимо до висновку: враховуючи надходження хворої до стаціонару у стані клінічної декомпенсації, пов'язаному з наростанням гідроцефалії, першим етапом слід було виконати зовнішнє дренажування шлуночкової системи. Після ліквідації гідроцефалії з перивентрикулярним набряком, вже другим етапом, виконати більш тривалу та травматичну операцію тотального видалення пухлини.

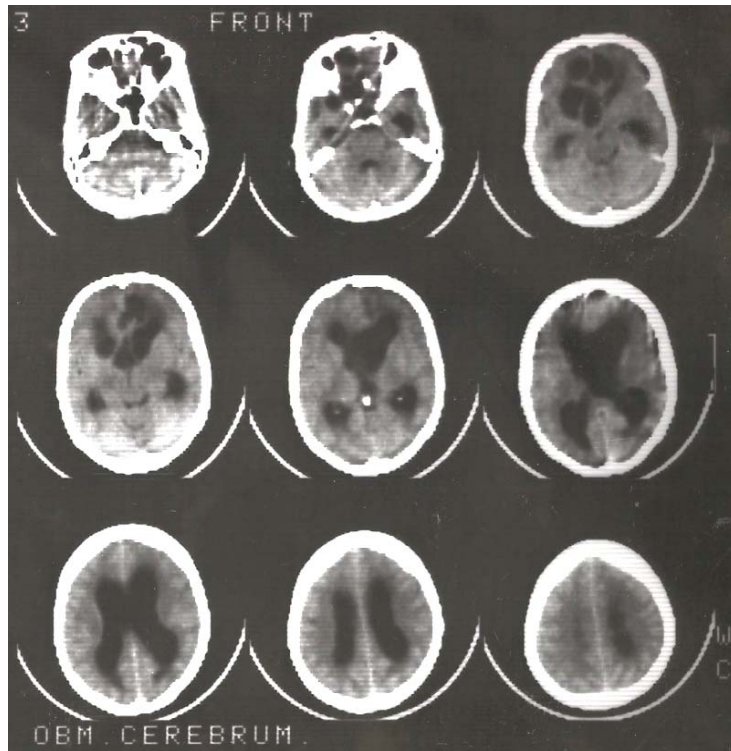


Рис. 1. КТ хворої з гігантською ЕПГМ в лобних частках

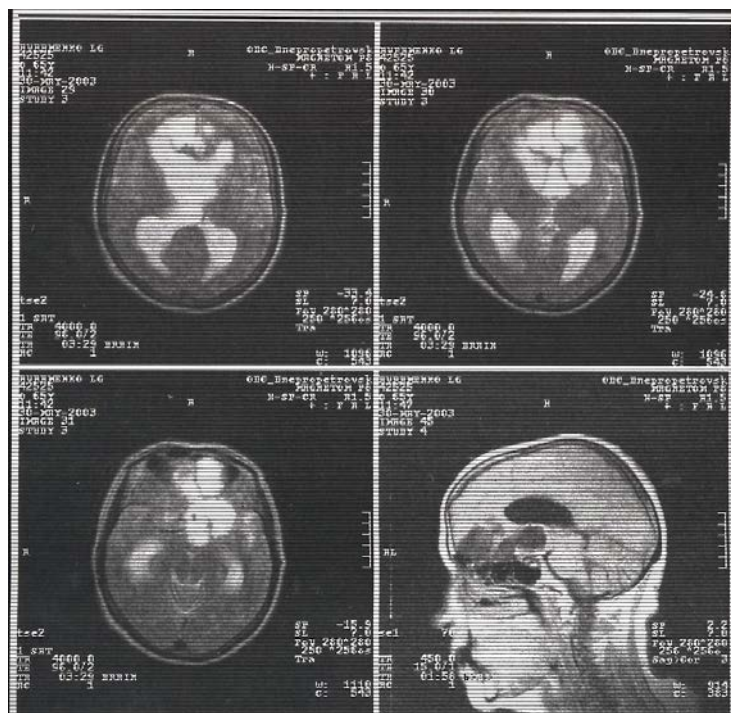


Рис. 2. МРТ хворої з гігантською ЕПГМ. Чітко візуалізується проростання пухлини у третій шлуночок, виражене гідроцефальне розширення бічних шлуночків з перивентрикулярним набряком

Виходячи з отриманих нами даних, можемо стверджувати, що тотальне видалення епідермоїдів є прийнятним, оскільки тільки в 1 з 11 випадків спостерігався летальний результат, а інтра- та післяопераційних ускладнень не за-

фіксовано. Рецидивів епідермоїдів за період проведення дослідження (з 2000 по 2013 рік) не відмічалось.

Із 16 пацієнтів, які видужали: 11 було виписано з покращенням, 2 – без змін, а 3 – з

погіршенням неврологічного стану. З погіршенням виписано 2 хворих з холестеатомою ІV шлуночка та одного хворого з холестеатомою, що локалізувалась супра-субтенторіально. Погіршення стану у хворих з пухлинами ІV шлуночка проявлялося появою бульбарного синдрому після операції внаслідок інтраопераційної травми каудальної групи нервів. В одного з цих пацієнтів, окрім бульбарних порушень, спостерігався глибокий тетрапарез, більш виражений у лівих кінцівках, пов'язаний з ішемічними розладами в стовбурі мозку. У хворого з холестеатомою супра-субтенторіальної локалізації відзначено появу правобічного геміпарезу та моторних розладів мови, зумовлених внутрішньомозковим крововиливом у скроневу частку мозку.

Порівнюючи отримані результати з вищевказаними відомими літературними даними, можемо стверджувати, що летальність хворих у нашому дослідженні була меншою. Перевага надавалась більш радикальному видаленню пухлин, як наслідок рецидивів епідермоїдів за період проведення дослідження (з 2000 по 2013 рік) не спостерігалось. Враховуючи отриманий досвід з лікування ЕПГМ констатуємо, що холестеатома – це пухлина, яка перш за все повинна видалятися тотально. Субтотальне або часткове видалення виправдане у хворих зі складним топографо-анатомічним розміщенням пухлини, а саме із залученням судин Вілізієвого кола, функціонально-важливих ділянок стовбуру головного мозку та черепних нервів. Насамперед, це супра-субтенторіальна локалізація та розміщення епідермоїду в ІV шлуночку. При субтотальному видаленні слід прагнути залишити якомога меншу ділянку капсули пухлини, яка щільно прилягає до вищевказаних структур, для цього необхідне використання операційного мікроскопа та мікрохірургічної техніки.

Ускладнення хірургічного лікування та наростання неврологічного дефіциту в післяопераційному періоді були безпосередньо пов'язані з локалізацією холестеатом. Інтраопераційні ускладнення виникали при розміщенні пухлини в ІV шлуночку, постопераційні – при супра-субтенторіальній локалізації, тобто розповсюдженням епідермоїда по основі СЧЯ та ЗЧЯ, відповідно його гігантськими розмірами. Наростання неврологічного дефіциту зумовлено травмою каудальної групи нервів, появою ішемічних розладів у стовбурі мозку (при розміщенні холестеатом в ІV шлуночку) та виникненням внутрішньомозкового крововиливом (при супра-субтенторіальній локалізації). Ретроспективно, причиною летального випадку є: 1)

проведення операції у хворих віком понад 60 років з наявністю супутніх захворювань серцево-судинної системи; 2) несвочасна діагностика клінічної маніфестації ЕПГМ, як наслідок проведення оперативного втручання в декомпенсованих хворих; 3) неправильна побудова тактики хірургічного лікування епідермоїду.

З метою збільшення радикальності оперативних втручань, зменшення частоти ускладнень та покращення якості життя хворих нами розроблені такі практичні рекомендації:

1. При видаленні ЕП ЗЧЯ та ЕП супра-субтенторіальної локалізації, для попередження залишання частини холестеатоми, яка не потрапляє в поле зору мікроскопа, вкрай важливим є застосування ендоскопічної асистенції.

2. З метою попередження дисфункції черепних нервів доцільним є проведення МРТ до операції в режимі візуалізації черепних нервів, а також інтраопераційного нейромоніторингу. При видаленні пухлин ІV шлуночка бажане застосування методики визначення викликаних потенціалів стовбура мозку.

3. При видаленні ЕПГМ з метою збереження цілісності арахноїдальної оболонки, що вкриває стовбур мозку, судини та нерви, обов'язковим є застосування операційних мікроскопів з використанням максимального оптичного збільшення та спеціального мікроінструментарію (дисекторів, мікроножиць). З метою запобігання травмування черепних нервів аспіратором слід використовувати аспіратори з можливістю регуляції сили відсмоктування як на самому приладі, так і на аспіраційній трубі.

4. У хворих, які перебувають у стані клінічної декомпенсації внаслідок внутрішньої гідроцефалії, слід застосовувати двохетапне хірургічне втручання: дренування шлуночкової системи з наступним видаленням пухлини.

Ефективність застосування розроблених практичних рекомендацій буде визначено на основі вивчення нових, більш репрезентативних груп хворих з ЕПГМ.

ВИСНОВКИ

1. Хірургічне лікування ЕПГМ вимагає вибору найбільш оптимальної тактики, відповідно до топографо-анатомічного розташування пухлини та загальносоматичного стану пацієнта.

2. Основна мета при видаленні ЕПГМ полягає у тотальному видаленні пухлини за умови попередження ятрогенного пошкодження судин, нервів та функціонально важливих ділянок мозку.

3. Радикальне видалення пухлин із застосуванням мікрохірургічної техніки при відносно

низькому рівні ускладнень забезпечує тривалий безрецидивний період та високу якість життя оперованих хворих.

4. У декомпенсованих хворих з поширенням пухлини в шлуночкову систему та розвитком

гідроцефалії доцільним є розмежування оперативного втручання на етапи. Видалення пухлини слід виконувати лише після ліквідації ознак внутрішньої гідроцефалії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асептический менингит при эпидермоидных опухолях задней черепной ямки: профилактика и лечение / Р.М. Трош, А.М. Лисяний, В.В. Гудков [и др.] // Укр. нейрохирург. журнал. – 2000. – № 3. – С. 56-60.

2. Кулик О.В. Комбіноване лікування гліом лобово-кальозної локалізації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 – «Нейрохірургія» / О.В. Кулик. – К., 2008. – 29 с.

3. Лисяний О.М. Епідермоїдні пухлини задньої черепної ямки (діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 – «Нейрохірургія» / О.М. Лисяний. – К., 2000. – 23 с.

4. Оценка эффективности хирургического лечения у больных с эпидермоидными опухолями задней черепной ямки / Р.М.Трош, А.М.Лисяний, В.В.Гудков, П.М.Онищенко // Укр. нейрохирург. журнал. – 2000. – № 2. – С.60-64.

5. Chowdhury F.H. Intracranial epidermoid tumor; microneurosurgical management: an experience of 23 cases / F.H. Chowdhury, M.R. Haque, M.H. Sarker // Asian J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 21-28.

6. Clinical presentation of intracranial epidermoids: a surgical series of 20 initial and four recurred cases / K. Kato, H. Ujiie, T. Higa [et al.] // Asian J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 32-40.

7. Cobbs C.S. Epidermoid and dermoid cyst of the posterior fossa / C.S. Cobbs, L.H. Pitts, C.B. Wilson // Clin. Neurosurg. – 1996. – Vol. 44. – P. 511-528.

8. Doyle K.J. Cerebellopontine Angle Epidermoids: results of Surgical Treatment / K.J. Doyle, A. De la Cruz // Skull Base Surgery – 1996. – Vol. 6, N 1. – P. 27-33.

9. Epidermoids Of The Posterior Cranial Fossa – Surgical Experiences & Review Of Literature / E. Bründl, P. Schödel, O. Ullrich, A. Brawanski, K. Schebesch // Inter. J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 10, N 1.

10. Kobata H. Cerebellopontine angle epidermoids presenting with cranial nerve hyperactive dysfunction: pathogenesis and long-term surgical results in 30 patients / H. Kobata, A. Kondo, K. Iwasaki // Neurosurg. – 2002. – Vol. 50. – P. 276-85.

11. Kornienko V. N. Diagnostic Neuroradiology / V. N. Kornienko, I.N. Pronin. – М.: Burdenko Neurosurgical Institute, 2009 – 580 p.

12. Schiefer T.K. Epidermoids of the cerebellopontine angle: a 20-year experience / T.K. Schiefer, M.J. Link // Surgical Neurology. – 2008. – Vol. 70. – P. 584-590.

13. Surgery of intracranial epidermoid cysts. Report of 44 patients and review of the literature / M. Lopes, L. Capelle, H. Duffau, M. Kujas [et al.] // Neurochirurgie. – 2002. – Vol. 48, N 1. – P. 5-13.

14. Surgical strategy for intracranial dermoid and epidermoid tumors: an experience with 33 Patients / J. C. Lynch, A. Aversa, C. Pereira // Surg. Neurol. Inter. – 2014. – Vol. 163.

15. Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors / Z. Akar, N. Tanriover, S. Tuzgen, A.M. Kafadar, C. Kaday // Neurol. Med. Chir. – 2003. – Vol. 43. – P. 275-280.

REFERENCES

1. Trosh RM, Lisyanyu AM, Gudkov VV, Onishchenko PM, Fedirko VO. [Aseptic meningitis with epidermoid tumors of the posterior fossa: prevention and treatment]. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal. 2000;3:56-60. Russian.

2. Kulyk OV. [Combined treatment of gliomas fronto-callosal location]. In-t nejrohirurgii' im. akad. A.P. Romodanova AMN Ukrainy: Avtoref. dys. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk. 2008;47. Ukrainian.

3. Lisjanyj OM. [Epidermoid tumors of the posterior cranial fossa (diagnosis and treatment)]. In-t nejrohirurgii' im. akad. A.P. Romodanova AMN Ukrainy: Avtoref. dys. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med. nauk. 2000;23. Ukrainian.

4. Trosh RM, Lisyanyu AM, Gudkov VV, Onishchenko PM. [Evaluating the effectiveness of surgical treatment in patients with epidermoid tumors of the posterior fossa]. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal. 2000;2:60-64. Russian.

5. Chowdhury FH, Haque MR, Sarker MH. Intracranial epidermoid tumor; microneurosurgical management: an experience of 23 cases. Asian J Neurosurg. 2013Jan;8(1):21-8.

6. Kato K, Ujiie H, Higa T, Hayashi M, Kubo O, Okada Y. Clinical presentation of intracranial epidermoids: a surgical series of 20 initial and four recurred cases. Asian J Neurosurg. 2010 Jan-Jun;5(1):32-40.

7. Cobbs CS, Pitts LH, Wilson CB. Epidermoid and dermoid cysts of the posterior fossa. Clin Neurosurg. 1997;44:511-28.

8. Doyle KJ, De la Cruz A. Cerebellopontine Angle Epidermoids: results of Surgical Treatment. Skull base surgery. 1996;6(1):27-33.

9. Bründl E, Schödel P, Ullrich O, Brawanski A, Schebesch K. Epidermoids Of The Posterior Cranial Fossa – Surgical Experiences & Review Of Literature. The Int J Neurosurg. 2014;10(1).

10. Kobata H, Kondo A, Iwasaki K. Cerebellopontine angle epidermoids presenting with cranial nerve hyperactive dysfunction: pathogenesis and long-term surgical results in 30 patients. *Neurosurg.* 2002;50:276-85.

11. Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnostic Neuro-radiology.* Berlin: Springer. 2009;580.

12. Schiefer TK, Link MJ. Epidermoids of the cerebellopontine angle: a 20-year experience. *Surgical neurology.* 2008;70:584-90.

13. Lopes M, Capelle L, Duffau H, Kujas M, Sichez JP, Van Effenterre R. Surgery of intracranial epidermoid

cysts. Report of 44 patients and review of the literature. *Neurochirurgie.* 2002 Feb;48(1):5-13.

14. Lynch JC, Aversa A, Pereira C. Surgical strategy for intracranial dermoid and epidermoid tumors: an experience with 33 Patients. *Surg Neurol Int.* 2014;5(163).

15. Akar Z, Tanriover N, Tuzgen S, Kafadar AM, Kunday C. Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors. *Neurol Med Chir.* 2003;43:275-80.

Стаття надійшла до редакції
13.02.2015



УДК 616.155.392-036.1:577.21:575-08:615.355:615.015.8

**К.Б. Котлярчук,
З.В. Масляк,
А.С. Лук'янова,
О.М. Цяпка,
І.О. Селіна*,
Г.В. Усенко***

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРВИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ АБО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНКІНАЗИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

вул. Генерала Чупринки, 45, Львів, 79044, Україна

*КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» **

вул. Близня, 31, Дніпропетровськ, 49600, Україна

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine»

General Chuprynky str., 45, Lviv, 79044, Ukraine

*ME «Multidisciplinary Dnipropetrovsk City Clinical Hospital N 4» **

Blyzhnja str., 31, Dnipropetrovsk, 49600, Ukraine

e-mail: zvenyslava_masliak@yahoo.com

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, мутації кіназного домену гена BCR-ABL, хромосомні аберації, иматиніб, нілотиніб*

Key words: *chronic myeloid leukemia, kinase domain mutations of BCR-ABL gene, chromosome aberrations, imatinib, nilotinib*

Реферат. Молекулярно-генетические и цитогенетические детерминанты первичной резистентности или потери ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы больных хронической миелоидной лейкемией. Котлярчук К.Б., Масляк З.В., Лукьянова А.С., Цяпка О.М., Селіна І.А., Усенко А.В. Цель работы – анализ молекулярно-генетических и цитогенетических причин резистентности больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) иматинибу (ИМ) и nilотинибу (НИ). Материал и методы. Обследованы 32 больных с ХМЛ, в процессе лечения которых установлена первичная или вторичная резистентность к ИТК. Цитогенетический ответ исследовали методом классического карiotипирования, мутации киназного домена гена BCR-ABL определяли методом прямого секвенирования. Результаты и обсуждение. Частота мутаций составила 37% (12 пациентов), преобладали малочувствительные к nilотинибу мутации - E255K/V; T315I; F359V; Y253H. У 15 пациентов (47%) обнаружены дополнительные хромосомные аберрации (ДХА), которые также могут быть причиной резистентности к ИТК при

отсутствии мутаций. Больным с мутациями гена *BCR-ABL* назначали НИ, у больных без мутаций применяли НИ, либо увеличивали дозу ИМ. Цитогенетическая ремиссия достигнута у 2 больных с мутациями и 12 больных без мутаций. Частота бластного криза у пациентов обеих групп существенно не отличалась. Выводы. Среди обследованных больных с ХМЛ, резистентных к ИМ, более чем в трети случаев обнаружены мутации гена *BCR/ABL* и почти в половине – ДХА. Большинство выявленных мутаций были нечувствительными к ИТК второго поколения НИ. Исследование мутационного статуса должно быть обязательным в случаях коррекции лечебной тактики. При назначении больным ИТК второго поколения следует учитывать ДХА, способные изменять прогнозируемый ответ на лечение.

Abstract. Molecular genetic and cytogenetic determinants of primary resistance or loss of the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Kotlyarchuk K., Maslyak Z., Lukianova A., Tsyapka O., Selina I., Usenko A. Aim of this study was to analyze molecular genetic and cytogenetic reasons for disease resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKI) imatinib (IM) and nilotinib (NI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). Material and methods. A group of 32 CML patients with primary or acquired resistance to TKI treatment was investigated. Cytogenetic response was determined by conventional karyotyping with differential banding. Presence of *BCR-ABL* kinase domain mutations was investigated by direct sequencing. Results and discussion. The frequency of mutations was 37% (12 patients) with prevailing occurrence of mutations with low sensitivity to nilotinib – E255K/V; T315I; F359V; Y253H. In 47% of the cases (15 patients) additional chromosome aberrations (ACA) were revealed which could also be the reason for TKI resistance in patients without *BCR/ABL* mutations. Patients with detected mutations of *BCR/ABL* gene were either switched to nilotinib or treated with increased dose of IM. Cytogenetic response was achieved in only 2 patients with mutations and in 12 patients without them. Frequency of blast crisis development did not differ significantly in both groups. Conclusions. Among the investigated patients with CML resistant to IM *BCR/ABL* gene mutations were detected in more than third of the cases whereas ACA were found in almost half of the group. Taking into account revealed prevalence of mutations not sensitive to the 2nd generation TKI nilotinib, investigation of mutational status has to be obligatory in all patients for whom treatment correction is considered. Presence of ACA should also be taken into account in patients requiring administration of the second line TKI since they can adversely influence expected treatment response as well.

Поява нового покоління препаратів, що діють у місці пошкодження, а саме інгібіторів тирозинкінази (ІТК), кардинально змінила лікувальну тактику при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ), а також додала обґрунтованого оптимізму в прогнозуванні перебігу хвороби. Стандартом лікування для більшості вперше виявлених пацієнтів з ХМЛ на цей час вважається імаїніб мезилат [3,4,7,8], застосування якого у більшості хворих дозволяє не лише повністю нормалізувати клінічні та гематологічні показники, але й досягти цитогенетичної та молекулярно-генетичної ремісії. Разом з тим, за даними J. Apperley, у 20-25% пацієнтів з ХМЛ повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) взагалі відсутня, а ще 20-25% хворих втрачають її на різних етапах перебігу хвороби [4]. Причиною цього є генетична нестабільність гемопоетичних клітин, зумовлена онкогеном *BCR/ABL*, а також мутації інших онкогенів або генів, що регулюють процеси проліферації, апоптозу та репарації ДНК. Найбільш дослідженими і значущими за своїм впливом на розвиток резистентного клону вважаються точкові мутації кіназного домену гена *BCR/ABL*, які перешкоджають впливу ІТК на клітини лейкемічного клону в місці пошкодження [9, 10, 12, 13].

Метою роботи стало дослідження молекулярно-генетичних і цитогенетичних причин резистентності до ІТК і встановлення можливості

використання цих даних для корекції лікувальної тактики хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З 2004 р. нами проводився клінічний та цитогенетичний моніторинг, а також лікування 104 хворих з Rh-позитивною ХМЛ ІТК першого покоління імаїнібом (ІМ) у добовій дозі 400-800 мг. Починаючи з 2009 р., пацієнтам, які не досягли цитогенетичної відповіді на ІМ або втратили її, застосовувався ІТК другого покоління – нілотиніб (НІ) у дозі 800 мг на добу. Медіана спостереження пацієнтів становила 82 місяці (від 9 до 166 міс.). За цей час 32 хворих потребували корекції терапевтичної тактики внаслідок первинної або набутої резистентності до лікування. У зв'язку з цим, окрім дослідження каріотипу гемопоетичних клітин, у них проводилось визначення точкових мутацій кіназного домену гена *BCR/ABL* як однієї з найбільш важливих причин незадовільної відповіді на ІТК. Після виявлення у хворих тих чи інших мутацій виникали певні труднощі з вибором ІТК другого покоління, оскільки в Україні зареєстрований лише нілотиніб. Препарат було призначено 9 пацієнтам з мутациями та 10 хворим без мутацій, які попередньо лікувались імаїнібом. Інші пацієнти продовжували лікування ІМ по 600-800 мг/добу, аргументом на користь підвищення дози препарату у хворих без мутацій було те, що

ІМ у них використовувався в першій лінії і відповідь на нього протягом першого року була оптимальною.

Цитогенетичні дослідження проводились у лабораторії імунології та генетики пухлин крові ДУ ПКТМ НАМН України [1], мутації гена *BCR/ABL* методом прямого секвенування [2] досліджували в ТОВ «ГеноТехнологии» (Російська Федерація, Москва). Для встановлення статистично значущих відмінностей між резуль-

татами в обстежених групах хворих вираховували критерій відповідності χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Мутації гена *BCR/ABL* виявлено у 12 хворих, що становило 37% від усіх обстежених пацієнтів. Відповідно до цього хворі були розподілені на 2 групи: з мутаціями і без них. Аналіз клінічного перебігу, хромосомних аберацій і відповіді на лікування в кожній з груп представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих на ХМЛ з резистентністю до ІТК, залежно від мутацій гена *BCR/ABL*

Досліджувана ознака	Група з мутаціями	Група без мутацій
Медіана віку (роки)	47 (27-60)	51 (19-64)
Чоловіки:жінки	10:2	10:10
Тривалість хвороби (міс.)	77 (22-180)	70 (2-132)
Передлікованість, число хворих:		
інтерферон альфа	-	1
ІФ+гідроксисечовина/цитарабін	9*	4*
гідроксисечовина	3	7
бусульфан	-	1
хіміотерапія за схемою «7+3»	-	1
Тривалість попереднього лікування, медіана (міс.)	24 (7-63)	24 (2-84)
Тривалість лікування ІМ, медіана, (коливання) в міс.	44(12-76)	49 (18-78)
Лінія терапії ІМ:		
число хворих (%)		
перша	1 (8%)	6 (32%)
друга і більше	11 (92%)	14 (68%)
Додаткові хромосомні аберації, число хворих (%)	6 (50%)	9 (45%)

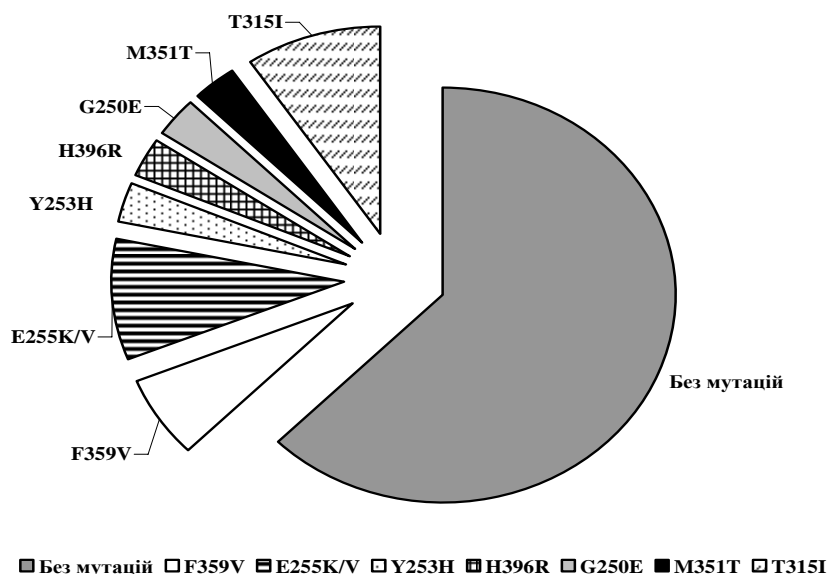
Примітка. * - вірогідна різниця між групами, $\chi^2 = 7,92$.

Спектр виявлених мутацій гена *BCR/ABL* був таким: E255K/V (3 хворих з 12), T315I (3/12), F359V (2/12), Y253H(1/12), G250E (1/12), M351T (1/12), H396R (1/12) (рис.). Слід відзначити, що частота і спектр виявлених мутацій у наших хворих відповідали даним літератури щодо мутацій, котрі найчастіше виявляються в резистентних пацієнтів з ХМЛ [6, 12, 13].

У трьох хворих виявлено по одній, чутливій до ІІ, мутації: G250E, M351T, H396R. В анамнезі двох з цих пацієнтів було тривале застосування гідроксисечовини (Г), перерви в прийомі ІМ, а також відсутність будь-якої цитогенетичної відповіді на нього. Окрім того, у хворого з мутацією M351T виявлено i(17q) та додаткову Ph-хромосому, що свідчило про пізню фазу ХМЛ. У двох випадках (з мутаціями M351T і H396R) застосування ІІ було неефективним, незважаю-

чи на експериментально доведену чутливість цих мутацій до препарату. Пацієнт з мутацією G250E після застосування ІІ досяг великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ), що була втрачена після редуції дози препарату через негематологічну токсичність. Відновлення регулярного прийому ІІ в дозі 800 мг/добу дозволило досягти повної редуції Ph-позитивного клону.

Мутацію Y253H виявлено у пацієнта, який у першій лінії лікувався гідроксисечовиною, у другій – інтерфероном альфа (ІФ) в комбінації з цитозину арабінозидом (Ага-С), та ІМ – у третій лінії з досягненням повної гематологічної та часткової цитогенетичної відповіді. У зв'язку з еволюцією каріотипу (трисомія хромосоми 8) пацієнту розпочато лікування ІІ, яке було припинено через 3 місяці через відсутність відповіді.



Частота виявлення мутацій кіназного домену гена *BCR/ABL*

Мутацію F359V спостерігали у 2 пацієнтів. В одному випадку хвора тривалий час лікувалась Г, ІФ, а згодом – протягом 4 років, з перервами отримувала ІМ без досягнення цитогенетичної відповіді; ДХА у неї не виявляли. Лікування ІМ в цьому випадку також було неефективним. Перебіг хвороби в іншого хворого заслуговує більш детального опису. Протягом 14 міс. пацієнт отримував ІФ в комбінації з малими дозами Ага-С, у зв'язку з відсутністю цитогенетичної відповіді йому було призначено ІМ. Повну цитогенетичну відповідь досягнуто через 12 міс. і зберігалася вона протягом 24 міс. Через 36 міс. від початку лікування ІМ у хворого виявлено додаткові хромосомні аномалії (+8, +Ph), а при молекулярно-генетичному дослідженні - мутацію F359V. У цьому випадку не було можливості проведення алотрансплантації кісткового мозку, і єдиною доступною опцією лікування був ІМ. Через 6 міс. застосування препарату у хворого встановилась часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ), а через 12 міс. – ВЦВ, додаткові хромосомні аномалії елімінувались. Через 18 міс. від початку застосування ІМ досягнуто великої молекулярної відповіді (ВМВ) і констатовано відсутність мутації F359V. Пацієнт продовжує лікування ІМ та моніторинг молекулярної відповіді. Всього проведено 10 досліджень з інтервалом 3-6 міс., які підтверджують у нього глибоку молекулярну ремісію.

Мутацію E255K/V виявлено у 3 пацієнтів, які отримували ІМ у другій лінії після монотерапії гідроксисечовиною, ІФ, а також комбінації останнього з Ага-С. У двох випадках додаткових

хромосомних аберацій не спостерігали, в одного хворого виявлено ізодисцентричний дериват Рн-хромосоми (1-5 копій метафаз). Застосування ІМ дозволило отримати гематологічну ремісію без цитогенетичної відповіді лише в одного пацієнта без ДХА.

Мутацію T315I також спостерігали у 3 хворих. В одному випадку ІМ застосовувався протягом 12 міс. у першій, а в другому – близько 48 міс. у другій лінії терапії. У третього пацієнта мутацію виявлено при повторному молекулярно-генетичному дослідженні після невдачі застосування ІМ та ІМ. На жаль, провести патогенетично обґрунтовану терапію новим ІТК понатинібом вдалося лише в одному випадку. Через 12 міс. від початку лікування препаратом у цього хворого досягнуто ЧЦВ, а через 18 міс. – ВЦВ.

У 20 пацієнтів мутацій гена *BCR/ABL* не було виявлено. За своїми клінічними характеристиками ця група дещо відрізнялась від першої: у ній вірогідно менше було хворих високого ризику за Sokal ($\chi^2 = 5,54, p < 0,05$), а також хворих, які попередньо лікувались препаратами ІФ ($\chi^2 = 7,92, p < 0,01$). При цьому обидві групи не відрізнялись за віком, тривалістю хвороби та лікування ІТК, а також частотою виявлення ДХА (табл. 1). Відносно останніх слід відмітити, що трисомія 8 та збільшення кількості копій Рн-хромосоми зустрічалась в обидвох групах з майже однаковою частотою як ізольовано, так і в складі комплексних каріотипів. Ізодеривати Рн-хромосоми та моносомія хромосоми 7 були ізольованими аномаліями, а ізохромосома 17q, трисомія 19 та трисомія 21 спостерігались у

складі комплексних каріотипів: +8,i(17q),+19 та +8,i(17q),+i(17q),+21,+Ph. Два випадки комплексного каріотипу та один моносомії хромосоми 7, властиві пізнім стадіям ХМЛ, виявлено у хворих без мутацій гена *BCR/ABL*.

Результати лікування хворих обидвох груп представлено в таблиці 2. Використання НІ у 9 хворих першої групи дозволило досягти ПЦВ у 2 випадках (мутації F359V та G250E) та гематологічної відповіді (ГВ) ще у двох пацієнтів (мутації E255/K та T315I). Розвиток бластної

кризи (БК) спостерігали в 5 хворих, що лікувались НІ.

З 10 хворих без мутацій, які отримували НІ, цитогенетичну відповідь отримано в половині випадків (табл. 2). У 5 пацієнтів вдалось досягти лише ГВ, хоча з часом у 3 з них відбулась прогресія в БК. Пацієнти, які отримували лікування ІМ (10 хворих), досягли ПЦВ в 7 випадках, гематологічна ремісія збереглась у 1 хворого, 2 хворих прогресували в термінальну фазу.

Таблиця 2

Ефективність лікування НІ та ІМ, залежно від наявності / відсутності у хворих мутацій гена *BCR/ABL*

Групи хворих	Відповідь на нілотиніб				Відповідь на іматиніб			
	ГВ*	ЧЦВ	ПЦВ	БК**	ГВ*	ЧЦВ	ПЦВ	БК**
З мутаціями	2	-	2	5	1	-	-	2
Без мутацій	2	1	4	3	1	-	7	2

Примітки: *ГВ - гематологічна відповідь без будь-якої цитогенетичної відповіді; **БК - прогресування в бластну кризу.

Незважаючи на зростаюче число описаних у літературі мутацій, що є наслідком вдосконалення молекулярно-генетичних методів дослідження, залишається досить стабільною група найпоширеніших мутацій, до яких належать G250, Y253, E255, T315, M351, F359 та H396. Низка авторів вказує, що частота виникнення певних замін амінокислот може залежати від стадії лейкемічного процесу [4,5,6,13]. Так, мутації в положенні M244, L248, F317, H396 та S417 більш характерні для хронічної стадії ХМЛ, у той час як заміни амінокислот у положеннях Q252, Y253, E255, T315, E459 і F486 частіше виявляють у фазі акселерації та бластній кризі. В нашій невеликій групі пацієнтів виявлено всі сім найпоширеніших мутацій, однак ми не спостерігали їх чіткого зв'язку зі стадіями ХМЛ.

У процесі створення ІТК другого покоління, зокрема нілотинібу та дазатинібу, виявлено різну чутливість окремих мутацій до того чи іншого препарату [9,10,11]. На цей час досить чітко окреслено залежність вибору лікування другої лінії від наявності тієї чи іншої заміни амінокислоти. Так, за наявності мутацій V299L, M351T і F317L/V/I/C рекомендовано використання нілотинібу, в той час як при виявленні Y253H, E255K/V та F359V/C/I перевагу надають дазатинібу [5,6,12,13]. У пацієнтів з мутацією T315I препаратом, здатним впливати на лейкемічний процес, є понатиніб, який, однак, застосовується

досить обмежено [11]. Оскільки можливості застосувати дазатиніб чи понатиніб у нас не було, хворим призначали нілотиніб, який виявився неефективним у хворих з мутаціями E255K/V, F359V, Y253H та T315I.

Порівняння результатів лікування НІ хворих з мутаціями гена *BCR/ABL* і без них показало, що різниця частоти досягнення цитогенетичної відповіді була досить переконливою: 2 з 9 в першій групі та 5 з 10 - у другій групі ($\chi^2 = 2,99$). Проте ми спостерігали два випадки, які суперечать викладеним вище постулатам. Так, на думку O'Hare та співав. [9], мутація F359V, нечутлива до ІМ та НІ, а препаратом вибору при цій аномалії є дазатиніб. Однак результати лікування НІ пацієнта з цією мутацією у нашому дослідженні виявились більше, ніж задовільними – досягнуто ВМВ, що триває понад 3 роки. У другому випадку, у хворого з мутацією M351T, яка за даними літератури [6,12,13] повинна бути чутливою до НІ, ми спостерігали швидкий розвиток бластної кризи. Очевидно, вирішальною детермінантою прогресії хвороби в цьому випадку були немутаційні механізми резистентності, пов'язані з додатковими цитогенетичними аберациями – i(17q) та +Ph.

ДХА ми спостерігали у 47% хворих, частота в обидвох групах була практично однаковою, що свідчить про їх участь у розвитку резистентності до ІМ та НІ. Можливо, що навіть при виявленні

«чутливих» до певного ІТК мутацій, відповідь на нього залежала від наявності або відсутності описаних вище додаткових хромосомних аберрацій. На користь цієї версії, на наш погляд, свідчить швидке відновлення ПЦВ після збільшення дози ІМ у хворих без ДХА та точкових мутацій. З іншого боку, комплексний каріотип і моносомія хромосоми 7, властиві пізнім стадіям ХМЛ, очевидно були причиною незадовільної відповіді на лікування хворих другої групи.

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених нами хворих на ХМЛ з первинною або вторинною резистентністю до ІМ

у більше ніж третині випадків виявлено мутації гена BCR/ABL і майже у половині – додаткові хромосомні аберрації.

2. Оскільки більшість виявлених мутацій гена BCR/ABL були нечутливими до ІТК другого покоління нілотинібу, дослідження мутаційного статусу, на нашу думку, повинно бути обов'язковим для пацієнтів, яким планується корекція лікувальної тактики.

3. Окрім мутаційного статусу, при призначенні хворим ІТК другого покоління доцільно враховувати можливість появи ДХА, які здатні змінювати прогнозовану відповідь на лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева С.В. Стандарты анализа препаратов хромосом при неоплазиях кроветворения: метод. рекомендация / С.В. Андреева, В.Д. Дроздова. – К., 2007. – 44 с.

2. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А.В. Мисюрин, Е.В. Аксенова, А.А. Крутов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 2. – С. 35-40.

3. Успехи в лечении больных ХМЛ. Проблемы терапии и пути их решения 2009-2012 гг / А.Г. Туркина, Н.Д. Хорошко, А.Ю. Зарицкий [и др.] // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 44-45.

4. Apperley J. F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia / J.F. Apperley // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8, N 11. – P. 1018-1029.

5. BCR-ABL1 compaund mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationship / J.S. Khorrashad, T.V. Kelley, P. Szankasi [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, N 3. – P. 489-498.

6. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net / S. Soverini, A. Hochhaus, F.E. Nicolini [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, N 5. – P. 1208-1215.

7. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 1013 / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, N 6. – P. 872-884.

8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J.M. Goldman // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 2828-2837.

9. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants / T. O'Hare, D.K. Walters, E.P. Stoffregen [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 11. – P. 4500-4505.

10. Milojkovic D. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia / D. Milojkovic, J. Apperley // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 7519-7527.

11. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias / J.E. Cortes, H. Kantarjian, N.P. Shah [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N 22. – P. 2075-2088.

12. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy / W.T. Parker, R.M. Lawrence, M. Ho [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 32. – P. 4250-4259.

13. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis / F.E. Nicolini, A.R. Ibrahim, S. Soverini [et al.] // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1510-1516.

REFERENCES

1. Andreyeva SV, Drozdova VD. [Guidelines for analysis of chromosome preparations in hematologic neoplasms]. Kyiv, 2007;44. Ukrainian.

2. Misiurin AV, Aksanova EV, Krutov AA, et al. [Molecular diagnostics of chronic myeloid leukemia]. *Gematologia i transfuziologia.* 2007;2:35-40. Russian.

3. Turkina AG, Khoroshko ND, Zaritskiy AY, et al. [Achievements in treatment of CML. Therapeutic problems and ways of their solution, 2009 – 2012]. *Vestnik gematologii,* 2009;V(2):44-45. Russian.

4. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):1018-29.

5. Khorrashad JS, Kelley TV, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compaund mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationship. *Blood.* 2013;121(3):489-98.

6. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors:

recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2011;118(5):1208-215.

7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 1013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.

8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110:2828-37.

9. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-05.

10. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors

in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7519-27.

11. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Eng. J. Med*. 2012;367(22):2075-88.

12. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4250-9.

13. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98:1510-6.

Стаття надійшла до редакції
03.07.2015



УДК 616.155.392.+616-037+616-097-08

**Н.В. Горяинова,
А.И. Гордиенко,
В.А. Кубарова**

ЭКСПРЕССИЯ CD117 НА БЛАСТНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

*ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»
ул. М. Берлинского, 12, Киев, 02121, Украина
SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"
M. Berlynskogo st., 12, Kyiv, 02121, Ukraine
e-mail: igt2@ukr.net*

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, бластные клетки, иммунофенотипирование, таргетная терапия, CD117

Key words: acute myeloid leukemia, blast cells, immunophenotyping, target therapy, CD117

Реферат. Експресія CD117 на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії. Горяїнова Н.В., Гордієнко А.І., Кубарова В.О. Метою представленої роботи був аналіз частоти експресії антигена CD117 (с-KIT) на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ), оцінка наявності залежності між експресією с-KIT та варіантом лейкозу згідно з ФАБ-класифікацією, а також визначення коекспресії антигена CD117 на CD33+ і CD34+ гемопоетичних клітинах. Проаналізовано дані 47 хворих з діагнозом ГМЛ. М0 варіант ГМЛ встановлено у 3-х (6%) пацієнтів, М1 – у 2-х (4%), М2 – у 9-и (20%), М4 – у 22-х (47%) і М5 – у 11-и (23%). Для імунофенотипових досліджень були використані моноклональні антитіла (МКА), детектуючі антигени анти-CD34, анти-CD33 та анти-CD117 (Becton Dickinson, США). Наявність антигена CD117 виявлено у 39 пацієнтів, що становить 83% усіх обстежених. Антиген с-KIT виявлявся в середньому на 48,1±17,0% клітин: у всіх 3-х випадках ГМЛ М0, в 2-х випадках ГМЛ М1, в 6-и випадках ГМЛ М2, в 20-и з 22-х випадків ГМЛ М4 та у 8-и з 11-и випадків ГМЛ М5. Середні показники рівня CD117 у досліджуваних варіантах лейкозів статистично достовірно відрізнялась (p=0,0067). Серед 39 CD117-позитивних хворих у 25-и (53%) виявлена коекспресія

CD117+/CD34+. Експресія CD117+/CD34- спостерігалась у 14-и випадках (30%), CD117-/CD34+ – в 4-х випадках (8,5%), CD117-/CD34- – також у 4-х випадках (8,5%). CD34 несли на собі 64 % клітин мієлоїдного походження. Встановлена висока позитивна кореляція між експресією CD117 та CD34 ($r=+0,5169$), яка виявилась статистично значущою ($p<0,0067$). Антиген CD33 виявлявся на 81% досліджуваних клітин. Виявлено слабку негативну кореляцію між експресією CD117 та CD33 ($r=-0,2247$), яка була статистично незначною ($p>0,0067$).

Abstract. CD117 expression on blast cells in acute myeloid leukemia. Goryainova N.V., Gordienko A.I., Kubarova V.A. The aim of the present work was to analyze the frequency of CD117 (c-KIT) antigen expression on the blast cells in acute myeloid leukemia (AML), evaluation of the presence of the relationship between the expression of the c-KIT and leukemia according to the FAB classification and definition of co-expression of the antigen CD117, antigens CD33 and CD34. The data of 47 patients with AML were diagnosed. M0 AML variant was established in 3 (6%) patients, M1 – in 2 (4%), M2 – in 9 (20%), M4 – in 22 (47%) and M5 – in 11 (23%). For immunophenotypic studies monoclonal antibodies (mAb) that detect antigens of anti-CD34, anti-CD33 and anti-CD117 (Becton Dickinson, USA) were used. The presence of the antigen CD117 was detected in 39 people, accounting for 83% of all surveyed. Antigen c-KIT was present in $48.1\pm 17.0\%$ cells on average: in all 3 cases – AML M0, in 2 cases of AML M1, in 6 cases – AML M2, 20 of 22 cases – AML M4 and in 8 of 11 AML M5 cases. Average levels of CD117 in investigated leukemia cases statistically differed significantly ($p=0.0067$). Among 39 CD117- positive patients in 25 (53%) co-expression of CD117+/CD34+ was revealed. Expression of CD117+/CD34- was observed in 14 cases (30%), CD117-/CD34+ – in 4 cases (8,5%), CD117-/CD34- – in 4 cases (8,5%). CD34 had of 64% of cells of myeloid origin. A high positive correlation between expression of CD117 and CD34 ($r=+0,5169$) was determined, being statistically significant ($p<0.0067$). CD33 antigen was present on 81% of the studied cells. A weak negative correlation between expression of CD117 and CD33 ($r=-0,2247$), was revealed, being statistically significant ($p>0,0067$).

Ген с-КІТ (при иммунофенотипировании обозначается как кластер дифференцировки CD117) кодирует рецепторную тирозинкиназу III типа, которая, вместе со своим лиганд-фактором стволовых клеток (stem cell factor, SCF), играет ключевую роль в выживании, пролиферации и дифференцировании кроветворных клеток-предшественниц и, как следствие, в механизме развития лейкемии [12, 14]. Когда этот рецептор связывается с SCF, он образует димер, активирующий внутреннюю активность тирозинкиназы, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию и активации сигнальных молекул трансдукции, распространяющих сигнал в клетку. Ген с-КІТ относится к семейству протоонкогенов и расположен на хромосоме 4 [8]. Установлено, что CD117 отвечает за синтез рецептора SCF с-КІТ при острой миелобластной лейкемии (ОМЛ) [19]. Важность этих исследований определяется появлением в клинической практике ингибиторов тирозинкиназы, таких, как иматиниб и сунитиниб, обладающих способностью останавливать действие рецептора с-КІТ [4].

CD117 принимает участие в таких важных для опухолевой прогрессии процессах, как стимуляция пролиферации клеток, снижение чувствительности к апоптотическим сигналам, а также в миграции и адгезии. Около 70% CD34 положительных клеток костного мозга содержат белок с-КІТ. Гиперэкспрессия или мутация с-КІТ стабильно наблюдается у большинства больных с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС) [20], а снижение чувствительности к

апоптозу при этих заболеваниях приводит к возникновению лекарственной резистентности. CD117 присутствует также на прогениторных клетках гематопоеза [2]. Плотность распределения рецепторов с-КІТ, имеющих на бластных клетках, уменьшается по мере их созревания.

Во время размножения с-КІТ-позитивных клеток появляется популяция, образующая колонии, например BFU-E, CFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-meg, однако отсутствие или инактивирование CD117 приводит к невозможности их образования. Лиганд с-КІТ считается фактором, активирующим гемопоэз на ранних этапах. Самостоятельно он не активирует миелопоэз, однако значительно усиливает действие других факторов роста, таких как G-CSF, GM-CSF, IL-3 и IL-6 на клетки миелоидных линий [5].

Существует довольно сильная негативная регуляция экспрессии с-КІТ в процессе гемопоэза. Использование у взрослого человека моноклональных антител (МКА) к с-КІТ в качестве специфической терапии вызывает панцитопению и значительное падение клеточности костного мозга [9]. Это может косвенно свидетельствовать о том, что постоянная активность тирозинкиназы с-КІТ является необходимой для нормального гемопоэза в костном мозге [6, 17].

В норме с-КІТ экспрессируется только недифференцированными или слабодифференцированными гемопоэтическими клетками. Однако установлено, что у больных ОМЛ CD117 экспрессируется и на поверхности 63-85% дифференцированных клеток [7, 21]. Степень

фосфорилирования рецептора с-KIT коррелирует с уровнем пролиферации. Это подтверждает тот факт, что активация с-KIT в лейкоэмических клетках играет важную роль в избыточной пролиферации и нарушении дифференцирования клеток крови при ОМЛ [6].

Экспрессию CD117 выявлено при всех морфологических подтипах ОМЛ, однако в существующих на сегодняшний день работах не установлено однозначной взаимосвязи между вариантом ОМЛ согласно классификации ФАБ и уровнем экспрессии с-KIT [22]. Функция CD117 при ОМЛ до сих пор остается не до конца изученной. Считается, что одним из потенциальных источников бластной трансформации при ОМЛ являются мутации внутри гена с-KIT [6, 17].

Целью представленной работы был анализ частоты экспрессии антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ, оценка существования зависимости между экспрессией с-KIT и вариантом лейкемии согласно ФАБ-классификации, а также определение коэкспрессии антигена CD117 с антигенами CD33 и CD34.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализом охвачено 47 больных, которым в отделении заболеваний системы крови ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» был установлен диагноз ОМЛ. Материалом для исследований служил костный мозг, полученный методом аспирационной биопсии. Распознавание вариантов ОМЛ проведено на основании морфологических и цитохимических критериев согласно ФАБ-классификации [15]. Среди всех случаев наблюдения M0 вариант ОМЛ был установлен у 3-х (6%) пациентов, M1 – у 2-х (4%), M2 – у 9-х (20%), M4 – у 22-х (47%) и M5 – у 11-и (23%). M3, M6 и M7 варианты ОМЛ в нашем исследовании не наблюдались.

Подготовка суспензии для цитофлуориметрического исследования была проведена в соответствии с указаниями Международной рабочей группы по проточной цитометрии [18]. Тест основан на способности МКА связываться с антигенными детерминантами, которые экспрессируются определенными клетками гемопоэтического происхождения. При инкубации образца с реагентом происходит специфическое окрашивание лейкоцитов и лизис эритроцитов. Интактные лейкоциты анализируются на проточном цитофлуориметре, который измеряет светорассеивание и флуоресценцию клеток и позволяет выделить (гейтировать) интересующую популяцию на диаграмме, отображающей светорассеивание в боковом направлении (Side Scatter или SS) и флуоресценцию ECD. Выделенная

популяция подразделяется на субпопуляции с помощью двух других параметров флуоресценции. Таким образом, положительно окрашенные клетки отличаются от отрицательных (неокрашенных). Результат представляется в виде процентного содержания положительных клеток от всех клеток выбранной популяции. Для иммунофенотипических исследований в нашем исследовании были использованы МКА, детектирующие антигены анти-CD34, анти-CD33 и анти-CD117 (Becton Dickinson, США), меченые флуоресцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE), с применением техники двухцветных окрасок. Окрашивание клеток периферической крови МКА проводили с учетом рекомендаций фирмы-производителя. Все цитофлуориметрические исследования осуществляли на проточном лазерном цитометре FACScan (Becton Dickinson, USA) с аргоновым лазером при длине волны 488 нм. Данный прибор позволяет учитывать 5 параметров для каждой клетки: 2 параметра светорассеивания – прямое светорассеивание (FSC), что отражает размер клетки и боковое светорассеивание (SSC), которое характеризует внутриклеточную структуру клетки, а также 3 параметра флуоресценции (в зависимости от применяемых флуорохромов). Сбор и анализ данных проточной цитометрии проводили с помощью программного обеспечения LYSYS-II Ver. 1.1 (Becton Dickinson, USA), WinMDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, La Jolla, CA) и Microsoft Excel 2000 из пакета Microsoft Office 2000. Экспрессией антигена CD117 и CD34 признавалось их наличие на 10% исследованных клеток и более. Экспрессия антигена CD33 считалась положительной при определяемом уровне выше 20%.

Результаты, касающиеся наличия антигена с-KIT в исследованном материале, были обработаны с помощью теста ANOVA и теста Тьюки для неравных численностей. Для определения корреляции экспрессии CD117 с CD34 и CD33 использован тест корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия антигена с-KIT при разных FAB-вариантах ОМЛ

Наличие антигена CD117 в нашем исследовании выявлено у 39 человек, что составило 83% от всех обследованных. Антиген с-KIT присутствовал в среднем на $48,1 \pm 17,0\%$ клеток. В таблице 1 приведены данные частоты встречаемости антигена CD117 в зависимости от FAB-варианта ОМЛ. Количество с-KIT-положительных клеток при каждом из вариантов представлено на рисунке 1.

Экспрессия антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ

ФАБ-вариант ОМЛ	Больные		Процент CD117-позитивных клеток			
	N	%	Min	Max	Среднее значение, M	Стандартное отклонение, m
M0	3	6	47	89	79,0	12,13
M1	2	4	35	79	72,02	11,14
M2	9	20	26	78	65,13	14,81
M3	0	0	-	-	-	-
M4	22	47	8	66	48,97	14,92
M5	11	23	1,8	85	41,60	7,10
M6	0	0	-	-	-	-
M7	0	0	-	-	-	-
Всего	47	100	1,8	89	62,74	17,04

Антиген с-KIT присутствовал во всех 3-х случаях ОМЛ M0, в 2-х случаях ОМЛ M1, в 6-и ОМЛ M2, 20-и из 22-х случаев ОМЛ M4 и 8-и из 11-и ОМЛ M5.

С помощью теста ANOVA установлено, что средние показатели уровня экспрессии CD117 в исследуемых вариантах лейкоemий статистически

достоверно отличаются ($p=+0,0067$). Проведенный анализ полученных данных с помощью теста Тьюки для неравных численностей установил статистически значимое различие ($p<0,0067$) в силе экспрессии с-KIT между вариантами ОМЛ M0, M1 и M4, M5.

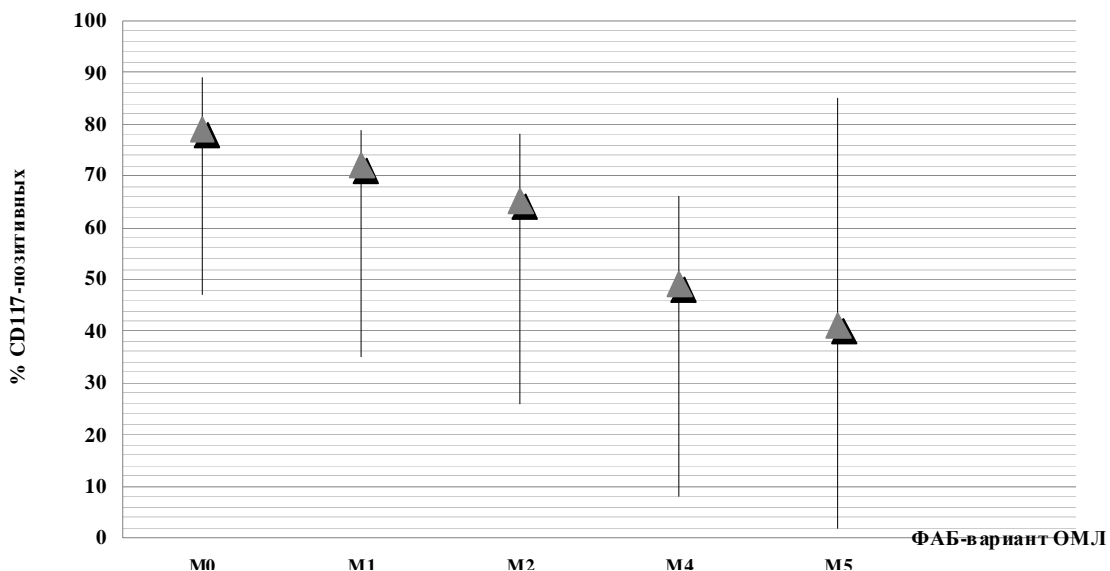


Рис. 1. Экспрессия антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ в зависимости от ФАБ-варианта

Корреляция между экспрессией антигена CD117 и CD34, CD33

Нами также была исследована взаимосвязь между экспрессией CD117 и присутствием на бластных клетках антигенов CD34 и CD33 у больных ОМЛ. Среди 39 CD117-позитивных больных у 25 (53%) выявлена коэкспрессия

CD117+/CD34+. Экспрессия CD117+/CD34- наблюдалась в 14-и случаях (30%), CD117-/CD34+ – в 4-х случаях (8,5%), CD117-/CD34- – также в 4-х случаях (8,5%). CD34 несли на себе 64% клеток миелоидного происхождения. Установлена высокая положительная корреляция между экспрессией CD117 и CD 34 ($r=+0,5169$), которая

является статистически значимой ($p < 0,0067$) (рис. 2). Антиген CD33 присутствовал на 81% исследуемых клеток. В результате анализа полученных данных обнаружена слабая отрица-

тельная корреляция между экспрессиями CD117 и CD33 ($r = -0,2247$), которая оказалась статистически несущественной ($p > 0,0067$) (рис. 3).

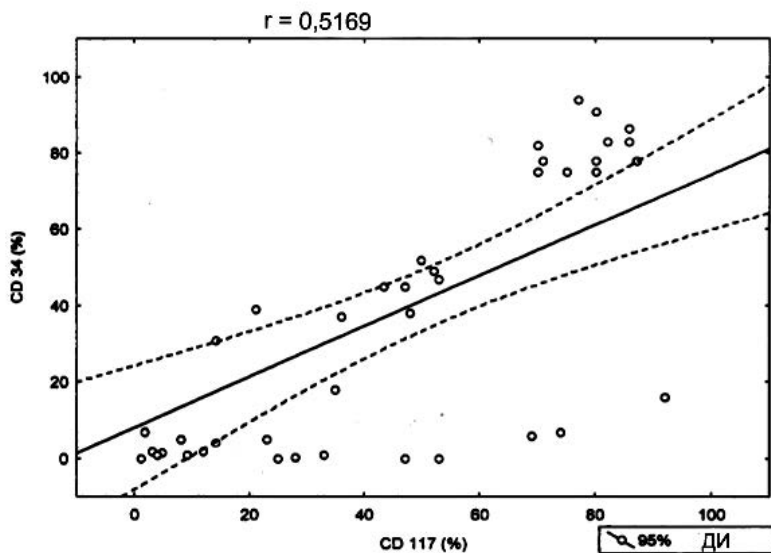


Рис. 2. Корреляция между экспрессией антигенов CD117 и CD34 при ОМЛ (ДИ – доверительный интервал)

Таким образом, результатами проведенного нами исследования доказано, что антиген с-KIT довольно часто экспрессируется на бластных клетках при ОМЛ. Частота выявления с-KIT в исследованном материале больных ОМЛ (83%),

а также высокий уровень экспрессии CD117 при M0, M1 и M2 ОМЛ (79,0%, 72,0% и 65,1% соответственно) совпадает с аналогичными данными других исследователей [5, 22].

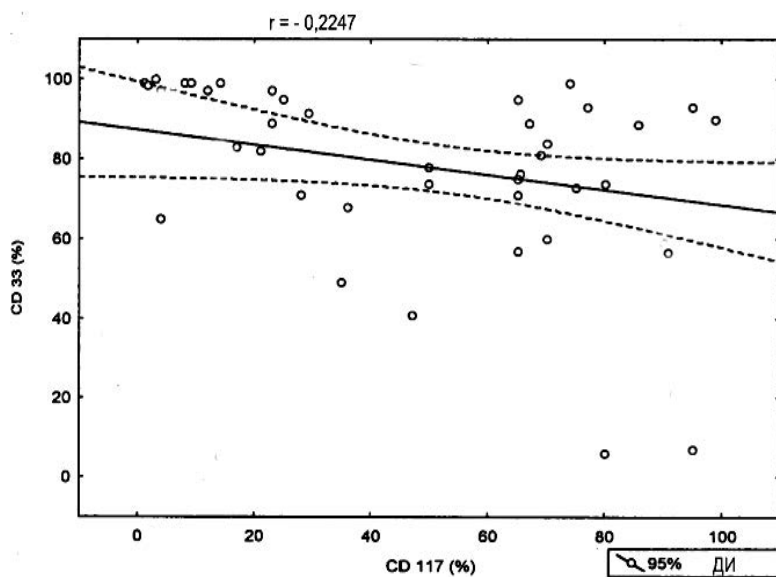


Рис. 3. Корреляция между экспрессией антигенов CD117 и CD33 при ОМЛ (ДИ – доверительный интервал)

Коэкспрессия с-KIT на CD34+ клетках подтверждает наличие этого рецептора на прогениторных клетках костного мозга. Существование с-KIT с антигеном CD33 может быть подтверждением специфичности CD117 для лейкоидного происхождения. Принимая во внимание основные механизмы дисрегуляции внутри белка с-KIT [13], представляется возможным остановка процесса новообразования посредством использования ингибиторов рецептора с-KIT. Эффективность элиминации с-KIT-позитивных клеток ингибиторами тирозинкиназы – SU66668, SU5416, STI571 – была неоднократно доказана как *in vitro*, так и *in vivo* [1, 3, 10, 11, 16]. Ожидается, что после прохождения всех фаз клинических испытаний использование соответствующих ингибиторов тирозинкиназ станет обычной практикой, а реакция на лечение у больных с более высокой экспрессией CD117 будет более значительной. В связи с этим, пред-

ставляется целесообразным рутинное определение экспрессии с-KIT при ОМЛ. Кроме того, для стратификации лечения и принятия решения относительно целевой терапии анти-с-KIT у пациентов с высокой экспрессией CD117 может быть необходимым определение вида мутации внутри гена, что обеспечит точный выбор ингибитора.

ВЫВОДЫ

1. Экспрессия с-KIT на CD34-позитивных клетках свидетельствует о наличии этого рецептора на прогениторных клетках костного мозга.

2. Коэкспрессия антигенов CD117 и CD33 является подтверждением миелоидного происхождения лейкоидных клеток.

3. Наличие экспрессии бластными клетками при ОМЛ CD117 может использоваться для стратификации лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia AML or not amenable to conventional therapy for the disease / W. Fiedler, H. Serve, H. Dohner [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N 3. – P. 986-993.

2. Activation of the MAP kinase pathway by c-Kit is PI-3 kinase dependent in hematopoietic progenitor/stem cell lines / E. Wandzioch, C. Edling, R. Pulmer [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 51-57.

3. Advani A.S. C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia / A.S. Advani // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 51-58.

4. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with *inv*(16) and *t*(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study / P. Paschka, G. Marcucci, A.S. Ruppert [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 24. – P. 3904-3911.

5. C-kit receptor expression in acute leukemias-association with patient and disease characteristics and with outcome / A.S. Tsao, H. Kantarjian, D. Thomas [et al.] // *Leuk. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 373-378.

6. C-Kit signal transduction and involvement in cancer / J. Lennartsson, O. Voytyuk, E. Heiss [et al.] // *Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 3. – P. 5-28.

7. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias / M. Talpaz, N.P. Shah, H. Kantarjian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 24. – P. 2531-2541.

8. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells / H. Ikeda, Y. Kanakura, T. Tamaki [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 11. – P. 2962-2968.

9. Hasskarl J. Sorafenib / J. Hasskarl // *Recent Results. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 184. – P. 61-70.

10. Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study / P.P. Piccaluga, M. Malagola, M. Rondoni [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, N 12. – P. 1721-1722.

11. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program / E.A. Kolb, R. Gorlick, P.J. Houghton [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. – Vol. 50. – P. 1198-1206.

12. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication / A. Beghini, C.B. Ripamonti, R. Cairoli [et al.] // *Haematologica*. – 2004. – Vol. 89. – P. 920-925.

13. Longley B.J. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy / B.J. Longley, M.J. Reguera, Y. Ma // *Leukemia Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 572-576.

14. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product / A. Kuriu, H. Ikeda, Y. Kanakura [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 11. – P. 2834-2840.

15. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group / J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1976. – Vol. 33, N 4. – P. 451-458.

16. Results of a multicenter phase II trial for older patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib / F. Heidel, J. Cortes, F.G. Rucker [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 907-914.

17. Roskoski R. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor *Biochem / R. Roskoski // Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1307-1315.

18. Rothe G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies / G. Rothe, G. Schmitz // *Leukemia*.-1996.- N 10.- P. 877-895.

19. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases / H. Liu, X. Chen, P. Focia, X. He // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 891-901.

20. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients

with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes / F.J. Giles, A.T. Stopeck, L.R. Silverman [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 795-801.

21. The efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia / T. Kindler, F. Breitenbuecher, A. Marx [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 3644-3654.

22. Zaker F. Detection of KIT and FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia with Different Subtypes / F. Zaker, M. Mohammadzadeh, M. Mohammadi // *Arch. Iran Med.* – 2010. – Vol. 13. – P. 21-25.

REFERENCES

1. Fiedler W, Serve H, Dohner H, et al. A phase I study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia AML or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*, 2005;105(3):986-93.

2. Wandzioch E, Edling C, Pulmer R, et al. Activation of the MAP kinase pathway by c-Kit is PI-3 kinase dependent in hematopoietic progenitor/stem cell lines. *Blood*. 2004;104:51-7.

3. Advani AS. C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Curr. Hematol. Rep.* 2005;4(1):51-8.

4. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(24):3904–11.

5. Tsao AS, Kantarjian H, Thomas D et al. C-kit receptor expression in acute leukemias-association with patient and disease characteristics and with outcome. *Leuk Res.* 2004;28:373-8.

6. Lennartsson J, Voytyuk O, Heiss E, et al. C-Kit signal transduction and involvement in cancer. *Cancer Ther.* 2005;3:5–28.

7. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(24):2531-41.

8. Ikeda H, Kanakura Y, Tamaki T, et al. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells. *Blood*. 2011;117(11):2962–8.

9. Hasskarl J. Sorafenib. *Recent. Results. Cancer Res.* 2010;184:61-70.

10. Piccaluga PP, Malagola M, Rondoni M, et al. Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study. *Haematologica.* 2007;92(12):1721-2.

11. Kolb EA, Gorlick R, Houghton PJ, et al. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood & Cancer.* 2008;50:1198-1206.

12. Beghini A, Ripamonti CB, Cairoli R, et al. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric

acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication. *Haematologica.* 2004;89:920-5.

13. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leukemia Res*, 2001;25:572-6.

14. Kuriu A, Ikeda H, Kanakura Y, et al. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product. *Blood.* 2011;117(11):2834–40.

15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976; 33(4):451–8.

16. Heidel F, Cortes J, Rucker FG, et al. Results of a multicenter phase II trial for older patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib. *Cancer.* 2007;109:907-14.

17. Roskoski R. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase - the stem cell factor receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;338:1307-15.

18. Rothe G, Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. *Leukemia* 1996;10:877-95.

19. Liu H, Chen X, Focia P, He X. Structural basis for stem cell factor–KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases. *EMBO J.* 2007;26:891-901.

20. Giles FJ, Stopeck AT, Silverman LR, et al. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2003;102:795-801.

21. Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, et al. The efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia. *Blood.* 2004;103:3644-54.

22. Zaker F, Mohammadzadeh M, Mohammadi M. Detection of KIT and FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia with Different Subtypes. *Arch Iran Med.* 2010;13:21–5.

Стаття надійшла до редакції
31.07.2015



УДК 616.346.2-002.1-036:618.231

**А.Б. Кутовой,
И.И. Петрашенко**

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕΜΕННОСТИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургии № 2
(зав. – д. мед. н., проф. А.Б. Кутовой)
ул. Дзержинского 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Surgery N 2 department
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: innapetra@mail.ru

Ключевые слова: клинические симптомы, острый аппендицит, беременность
Key words: clinical symptoms, acute appendicitis, pregnancy

Реферат. Информативність клінічних симптомів гострого апендициту в різні терміни вагітності. **Кутовой О.Б., Петрашенко І.І.** З метою оцінки діагностичної ефективності низки клінічних симптомів гострого апендициту було обстежено 75 жінок у різні терміни вагітності. Вивчена інформативність таких симптомів, як Кохера-Волковича, Ровзінга, Бартом'є-Міхельсона, Сітковського, Габая, Брендю, Міхельсона, Іванова. Больовий синдром був зафіксований у всіх обстежених жінок. Локалізація болю була різноманітною і залежала від строку вагітності. Так, в I триместрі вагітності біль частіше проявлявся в епігастральній та правій здухвинній ділянках, рідше в інших відділах черева. В II триместрі в більшості випадків біль спостерігався в правій здухвинній ділянці. У III триместрі вагітності біль переважував у правому підребер'ї. Аналізуючи інформативність досліджуваних симптомів, було відмічено достовірне зниження ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) їх діагностичної ефективності зі збільшенням строку гестації. Отже, найбільш інформативними в I триместрі вагітності були симптоми Кохера-Волковича і Ровзінга. Діагностична ефективність симптомів Брендю (67,3%), Міхельсона (55,7%) й Іванова (59,6%) була вищою, ніж у симптомів Кохера-Волковича (36,5%), Ровзінга (28,8%), Сітковського (51,9%), Бартом'є-Міхельсона (55,7%), цінність яких втрачалась зі збільшенням термінів вагітності.

Abstract. Informative content of clinical symptoms of acute appendicitis in different terms of pregnancy. **Kutovoy A.B., Petrashenko I.I.** With the purpose to evaluate diagnostic efficacy of some clinical symptoms of acute appendicitis 75 women in different terms of pregnancy were examined. Informative content of such symptoms as Kocher- Volkovich, Rovsing, Bartomje - Michelson, Sitkovsky, Gabay, Brendo, Michelson, Ivanov was studied. Pain syndrome was fixed in all examined women. Pain localization was various and depended on the pregnancy term. During the I trimester of pregnancy the most often pain was manifested in epigastrium and right lower quadrant, rarely in other abdomen regions. In the II trimester in majority of cases pain occurred in right lower quadrant. During III trimester pain prevailed in right upper quadrant of abdomen. Analyzing informative component of researching symptoms there was noted significant decrease ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) of their diagnostic value with growth of pregnancy term. Therefore Kocher – Volkovich and Rovsing symptoms were the most informative in the I trimester of pregnancy. Diagnostic efficacy of Brendo(67,3%), Michelson(55,7%), Ivanov(59,6%) symptoms was higher than that of Kocher – Volkovich (36,5%), Rovsing (28,8%), Sitkovsky (51,9%), Bartomje – Michelson (55,7%) symptoms, their value was diminishing together with increase of pregnancy terms.

Вопросы диагностики острой хирургической абдоминальной патологии у беременных являются сложными и не до конца решенными. В общей совокупности заболеваний, требующих срочной операции на фоне беременности, острый аппендицит, частота которого составляет 0,03-5,2%, занимает лидирующую позицию. Эта патология, ввиду стабильного уровня летальности, без тенденции к снижению (0,1-0,5%), по сей день сохраняет свою актуальность [1, 5]. Диагностические ошибки при остром аппендиците во

время беременности наблюдаются в 11,9-44,0% случаев, причем в равной мере допускается гиподиагностика, частота которых соответственно составляет 25,0% и 31,0% [3, 6]. В связи с нетипичностью клинической картины острого аппендицита на фоне беременности, особое значение имеет в диагностике симптоматика заболевания [2, 4].

Цель исследования – оценить диагностическую эффективность ряда клинических

симптомов острого аппендицита в разные сроки беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с 2012 по 2015 г. в хирургическую клинику обласной клинической больницы им. И.И. Мечникова с диагнозом острый аппендицит было направлено 108 беременных. Показания к аппендэктомии были выработаны у 75 (69,4%) пациенток. Возраст больных составил от 18 до 40 лет, средний – 25,7±0,5 года. Сроки беременности колебались от 4-5 до 35-36 недель. При этом, беременных в I триместре было 26 (34,7%), во II – 34 (45,3%) и в III – 15 (20,0%).

Для диагностики острого аппендицита использовали общие клинические симптомы Кохера-Волковича, Бартомье-Михельсона, Ситковского, Ровзинга, Габая, а также характерные для беременности: симптомы Брендо, Михельсона, Иванова. Результаты клинической диагностики верифицировали при лапароскопическом вмешательстве.

Информативность была изучена по следующим критериям: чувствительность, специфичность, точность и эффективность, которые рассчитывали по формулам:

диагностическая чувствительность

$$ДЧ = \frac{a}{(a + c)} \times 100\%,$$

диагностическая специфичность

$$ДС = \frac{d}{(d + b)} \times 100\%,$$

диагностическая точность

$$ДТ = \frac{(a + d)}{(a + b + c + c)} \times 100\%,$$

диагностическая эффективность

$$ДЭ = \frac{(ДЧ + ДС)}{2} \times 100\%,$$

где а – истинноположительный результат,
с – ложноположительный результат,
b – ложноотрицательный результат,
d – истинноотрицательный результат.

Статистический анализ проводили по общепринятым методам с расчетом средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента. За значимый брали уровень достоверности p<0,05 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие болевого синдрома зафиксировано у всех пациенток. Как правило, боль носила постоянный ноющий характер. Данные о локализации боли представлены в таблице 1.

Таблица 1

Локализация боли в разные сроки беременности, n (%)

Локализация боли	Триместры		
	I (n=26)	II (n=34)	III (n=15)
Эпигастральная область, в том числе с последующей дислокацией	20 (76,9)	18 (52,9) p ₁₋₂ *	6(40,0) p ₁₋₃ ***
Правое подреберье	1(3,8)	7 (20,5) p ₁₋₂ *	9 (60,0) p ₂₋₃ *** p ₁₋₃
Правая подвздошная область	19 (73,0)	29 (85,2) p ₁₋₂ *	5(33,3) p ₂₋₃ * p ₁₋₃ ***
Пупочная область	7 (26,9)	9 (26,4)	4 (26,6)
Нижние отделы живота	5 (19,2)	-	-
Без четкой локализации	2 (7,6)	3(8,8)	-

Примечания: * p < 0,05; ** p < 0,01; p < 0,001*** - достоверность отличий между показателями в разных триместрах.

В I триместре беременности боль чаще всего локализовалась в правой подвздошной области и эпигастрии. У остальных 15 (57,6%) больных отмечалась в других отделах живота. Во II триместре беременности наиболее часто (85,2%) боль проявлялась в правой подвздошной области, реже в эпигастрии и других отделах. У

беременных в III триместре в преобладающем большинстве случаев (60,0%) боль наблюдалась в правом подреберье.

Результаты частоты проявления симптомов острого аппендицита в разные сроки беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота проявления симптомов острого аппендицита у беременных, n (%)

Симптомы	Триместры		
	I (n=26)	II (n=34)	III (n=15)
Кохера-Волковича	18 (69,2)	15 (44,1) p 1-2*	4 (26,6) p 1-3***
Ровзинга	11 (42,3)	10 (29,4)	2 (13,3) p 2-3* p 1-3**
Бартомье-Михельсона	19 (73,1)	28 (82,3)	9 (60,0) p 2-3*
Ситковского	18 (69,2)	27 (79,4)	8 (53,3) p 2-3*
Габая	-	-	2 (13,3)
Брендо	-	29 (85,3)	12 (80,0)
Михельсона	17 (65,4)	27 (79,4)	9 (60,0) p 2-3*
Иванова	19 (73,1)	26 (76,5)	10 (66,7)

Примечания: * p < 0,05; ** p < 0,01; p < 0,001*** - достоверность отличий между показателями в разных триместрах.

Проведенные исследования выявили, что частота проявления симптомов Кохера-Волковича и Ровзинга имела достоверное (p < 0,05) снижение с увеличением срока гестации. Симптомы Бартомье-Михельсона и Ситковского наиболее часто выявлялись во II триместре, так же как и симптомы Брендо, Михельсона и Иванова. Среди обследуемых женщин симптом Габая определялся лишь у 2 (2,7%) беременных в III триместре.

Обращает на себя внимание статистически достоверное (p < 0,05) снижение частоты выявления симптома Михельсона в III триместре по сравнению с результатами во II триместре беременности.

Симптом отраженных болей - симптом Иванова, встречался достаточно часто вне зависимости от срока гестации и наблюдался у 55 (73,3%) беременных. При этом, в I триместре

боль чаще иррадиировала в нижние отделы живота, а в поздние сроки беременности отраженные боли чаще встречались в правом подреберье и пупочной области. Обращает на себя внимание преобладание симптомов Брендо, Михельсона, Иванова во II триместре беременности.

Информативность симптомов острого аппендицита у беременных в зависимости от сроков гестации менялась по-разному (табл. 3).

Анализируя полученные данные, можно отметить, что диагностическая эффективность симптомов острого аппендицита достоверно снижалась (p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001) с увеличением сроков беременности. При этом, симптомы Бартомье-Михельсона, Ситковского, Михельсона и Иванова демонстрировали наибольшую чувствительность и точность во II триместре беременности.

**Информативность клинических симптомов острого аппендицита
в разные сроки беременности, (%)**

Клинические симптомы	Триместр	Диагностическая ценность клинического симптома			
		чувствительность	специфичность	точность	диагностическая эффективность
Кохера-Волковича	I (Р _{I-II})	72,0	100,0	73,0	86,0
	II (Р _{II-III})	43,7*	50,0***	44,1*	46,8*
	III (Р _{I-III})	23,0***	50,0***	26,7***	36,5***
Ровзинга	I (Р _{I-II})	44,0	100,0	46,1	72,0
	II (Р _{II-III})	28,1**	50,0***	29,4**	39,0**
	III (Р _{I-III})	7,7***	50,0***	13,3***	28,8***
Бартомье-Михельсона	I (Р _{I-II})	76,0	100,0	76,9	88,5**
	II (Р _{II-III})	84,3*	50,0***	82,3*	62,1
	III (Р _{I-III})	61,5	50,0***	60,0	55,7**
Ситковского	I (Р _{I-II})	72,0	100,0	73,1	86,0*
	II (Р _{II-III})	82,1**	50,0***	79,4*	65,6
	III (Р _{I-III})	53,8	50,0***	53,3*	51,9**
Габая	I	-	-	-	-
	II	-	-	-	-
	III	15,3	50,0	13,3	28,9
Брендо	I	-	-	-	-
	II	87,5	50,0	85,3	68,7
	III	84,6	50,0	80,0	67,3
Михельсона	I (Р _{I-III})	68,0	100,0	69,2	84,0*
	II (Р _{II-III})	81,2*	50,0***	79,4*	65,6
	III (Р _{I-III})	61,5	50,0***	60,7	55,7**
Иванова	I (Р _{I-III})	76,0	100,0	76,9	88,0**
	II (Р _{II-III})	78,1	50,0***	76,5	64,0
	III (Р _{I-III})	69,2	50,0***	66,7	59,6**

Примечание. * p < 0,05, ** p < 0,01, p < 0,001*** - достоверность отличий между показателями в разных триместрах.

Симптом Брендо не определялся в I триместре беременности, а во II и III триместрах имела место тенденция к снижению его диагностической информативности.

Анализ полученных данных показал, что при беременности, особенно во второй половине, клиническая картина острого аппендицита часто была завуалированной. Типичные симптомы заболевания при этом выявлялись реже и не так отчетливо, что вызывало значительные трудности в диагностике и обуславливало необходимость более частого использования дополнительных методов исследования.

ВЫВОДЫ

1. Одним из характерных проявлений острого аппендицита на фоне беременности являлся болевой синдром, характер проявления которого менялся в зависимости от сроков гестации.

2. Наиболее информативными клиническими признаками острого аппендицита в I триместре беременности были положительные симптомы Кохера-Волковича и Ровзинга. Чувствительность и точность симптомов Бартомье-Михельсона, Ситковского, Михельсона и Иванова имели наивысшие значения во II триместре: 78,1%-84,3% и 76,9%-82,3%.

3. Симптомы Кохера-Волковича, Ровзинга, Бартомье-Михельсона, Ситковского теряли свою диагностическую эффективность к III триместру

беременности, уступая таким симптомам, как Брендо (67,3%), Михельсона (55,7%) и Иванова (59,6%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жилина Н.М. Применения методов обработки данных в медицинских исследованиях: метод. рекомендации / Н.М. Жилина.-Новокузнецк: ГОУ ДПО «НГИУВ» Росздрава, 2007. – 44 с.
2. Острый аппендицит у беременных (научный обзор) / В.В.Хацко, Ф.А. Греджев, А.В. Пархов [и др.] // Укр. журнал хирургии. – 2014. – № 1. – С. 154-157.
3. Современные технологии в диагностике острого аппендицита при беременности / Ю.Г. Шапкин, Г.В. Ливадный, Д.В. Маршалов [и др.] / Бюл. мед. интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 29-37.
4. Федоров И.В. Лапароскопическая хирургия и ее последствия на фоне беременности / И.В. Федоров, М.И. Мазитова // Эндоскоп. хирургия. — 2010. — Т. 16, № 5. — С. 38-42.
5. Хасанов А.Г. Клинико-морфологические особенности острого аппендицита у беременных / А.Г. Хасанов, Э.В. Янбарисова, Ф.Ф. Бадретдинова //

Мед. вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 55-58.

6. Шаймарданов Р.Ш. Острый аппендицит у беременных / Р.Ш Шаймарданов, Р.Ф. Гумаров // Практическая медицина. – 2011. – № 6. – С. 53-57.

7. Al-Mulhim A.S. Appendectomy during pregnancy in sickle cell disease patients / A.S. Al-Mulhim // Saudi J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 114-117.

8. Appendectomy in pregnancy: evaluation of risk of negative appendectomy / K. Ito, H. Ito, E. E. Wrang [et al.] // Am. J. Surg. – 2012. – Vol. 203, N 2. – P. 145-150.

9. Korndorffer J.R. Jr. SAGES guideline for laparoscopic appendectomy / J.R.Jr. Korndorffer, E. Fellingner, W. Reed // Surg. Endoscop. – 2010. – Vol. 24. – P. 757-761.

10. Niemann U. Differential diagnosis of right abdominal pain / U. Niemann, K. Tabatabai, U. Jordan, A. Imdahl // MMW Fortschr Med. – 2009. – Vol. 151, N 10. – P. 38-41.

REFERENCES

1. Zhilina NM. [Applications of data of processing methods in medical research: methodological recommendations]. Novokuznetsk: GOU DPO «NGIUV» Roszdrava, 2007;44. Russian.
2. Khatsko VV, Gredjev FA, Parkhomenko AV. [Acute appendicitis in pregnant women (scientific review)]. Ukrainsky journal hirurgii.2014;1:154-157. Russian.
3. Shapkin YuG, Livadnyy GV, Marshalov DV. [Modern technology in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy.2011;1(2):29-37. Russian.
4. Fedorov IV [Laparoscopic surgery and its outcomes during pregnancy]. Endoskopicheskaya hirurgiya. 2010;16;5:59-62. Russian.
5. Hasanov AG [Clinical morphological features of acute appendicitis at pregnant] .Medicinsky vestnik Bashkortostana.2014;9(5):55-58. Russian.

6. Shaimardanov RS, Gumarov [Acute appendicitis at pregnant]. Prakticheskaya medicina. 2011;6:53-57. Russian.

7. Al-Mulhim AS. Appendectomy during pregnancy in sickle cell disease patients. Saudi / J. Gastroenterol. 2008;14(3):114-7.

8. Ito K, Ito H, Wrang EE. Appendectomy in pregnancy: evaluation of risk of negative appendectomy.Am. J. Surg. 2012;203(2):145-50.

9. Korndorffer JRJr, Fellingner E, Reed W. SAGES guideline for laparoscopic appendectomy. Surg. Endosc. 2010;24:757-61.

10. Niemann U, Tabatabai K, Jordan U, Imdahl A. Differential diagnosis of right abdominal pain. MMW Fortschr Med. 2009;151(10):38-41.

Стаття надійшла до редакції
08.07.2015



**Ю.А. Бисюк,
А.И. Курченко,
А.И. Дубовой*,
В.Е. Кондратиук**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И МОДИФИКАТОРОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ASP299GLY-TLR-4 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В ПОПУЛЯЦИИ АР КРЫМ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

бул. Т. Шевченко, 13, Киев, 01601, Украина

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»**

Bogomolets National Medical University

T. Shevchenko boul., 13, Kiev, 01601, Ukraine

*SE «Crimean State Medical University named after S.I. Georgievskiy»**

Ключевые слова: бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм Asp299Gly-TLR-4, флутиказона пропионат, монтелукаст

Key words: asthma, endotoxin, Asp299Gly-TLR-4 polymorphism, fluticasone propionate, montelukast

Реферат. Порівняльна ефективність інгаляційних кортикостероїдів та модифікаторів лейкотрієнів залежно від поліморфізму ASP299GLY-TLR-4 при бронхіальній астмі в популяції АР Крим. Бисюк Ю.А., Курченко А.І., Дубовий А.І., Кондратиук В.Є. У дослідження було включено 39 хворих на бронхіальну астму. Всі пацієнти на початку дослідження були стратифіковані на 2 групи, з генотипом AA і AG поліморфної ділянки Asp299Gly TLR-4. Дослідження складалося з 2 періодів: 2-х тижневого вступного періоду, коли всім пацієнтам призначали низьку дозу (125 мкг) флутиказону пропионат 1 раз на добу; 24-х тижневого періоду лікування, коли пацієнти приймали флутиказону пропионат 1 раз на добу або монтелукаст 1 таб (10 мг) на день залежно від рандомізаційних субгруп. Результати дослідження показали, що прийом флутиказону пропионат у пацієнтів з AA генотипом TLR-4 протягом 24 тижнів є більш ефективним, ніж монтелукаст, що підтверджується достовірним збільшенням $ОФВ_1$ і поліпшенням індексів рівня контролю астми та якості життя пацієнтів. У пацієнтів з AG генотипом клінічна ефективність монтелукасту перевершує флутиказону пропионат.

Abstract. Comparative efficacy of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers depending on ASP299GLY-TLR-4 polymorphism in patients with bronchial asthma in the population of AR Crimea. Bisyuk Yu.A., Kurchenko A.I., Dubovyi A.I., Kondratiuk V.E. The study included 39 patients with bronchial asthma. All patients at baseline were stratified into two groups with the genotype AA and AG of polymorphism Asp299Gly TLR-4. The study consisted of 2 periods: a 2-weeks' run-in period when all patients received low-dose (125 mg) of fluticasone propionate once a day; 24-weeks' treatment period when patients received fluticasone propionate once a day or 1 tablet (10 mg) of montelukast per day depending on randomization subgroups. The study results showed that taking of fluticasone propionate by patients with AA genotype TLR-4 for 24 weeks is more effective than montelukast taking; this is evidenced by a significant increase of FEV_1 and improvement of indices of asthma control level (ACL) and quality of life of patients (AQLQ (S)). In patients with AG genotype clinical efficacy of montelukast is superior to fluticasone propionate.

В процессе созревания иммунной системы эндотоксин грамотригативных бактерий, очевидно, обладает протективными свойствами по отношению к развитию бронхиальной астмы (БА), но чрезмерное поступление его в организм как ингаляционно, так и путём транслокации в кишечнике может вызвать обратный эффект и привести к ухудшению течения данного заболевания [9].

Эндотоксин или липополисахарид при попадании в организм связывается со специфическим белком LBP (Lipopolysaccharide binding protein) с последующим присоединением к рецепторам

CD14 и TLR-4 на поверхности моноцитов, макрофагов и гранулоцитов. Активация данных рецепторов приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, которые в основном усиливают нейтрофильное, а в некоторых случаях и эозинофильное воспаления в бронхах [5].

Такие дуальные эффекты эндотоксина, возможно, связаны с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину. Ген TLR4 расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный участок Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3,

приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в 299 положении полипептидной цепи рецептора [17]. У жителей Полтавской области частота аллеля G у детей, страдающих atopической БА, составила 7,54%, аллеля A – 92,45%, что достоверно отличалось (ОШ 1,059, ДИ 0,9989–1,122, $p=0,049$) от контроля (G – 2,11%, A – 97,89%), кроме того наличие мутантной аллели G более чем в 4 раза увеличивало вероятность неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы (ОШ=4,13, $p=0,02$) [1].

Повышенный риск развития atopической БА у лиц с гетерозиготным генотипом AG (Asp299Gly) связывают с ответом иммунной системы на эндотоксин [10]. Так, у пациентов с астмой уровень эндотоксин-индуцированной секреции ИЛ-12 значительно ниже при AG генотипе, чем AA, что создаёт условия для активации Т-хелперов 2 типа и переключения иммунного ответа на синтез IgE. В другом исследовании было показано, что при стимуляции эндотоксином клеток экспериментальной линии с генотипом Asp299Gly TLR4 происходит уменьшение синтеза внутриклеточного и секретируемого ИЛ-8 и фактора NF- κ B [16].

Результаты данных исследований указывают, что генотип AG очевидно влияет на активацию иммунного ответа 2 типа (ИЛ-4, 5, 13) и угнетение 1 типа. В предыдущих исследованиях нами было обнаружено, что риск развития астмы в популяции АР Крым с генотипом AG (Asp299Gly) связан с atopическим, эозинофильным, кортикостероид-чувствительным фенотипом, а также с ранним началом и обратимой обструкцией.

По данным мета-анализа, основанного на 9 исследованиях и сравнении 1838 случаев астмы и 1765 контроля, не было обнаружено достоверной связи между Asp299Gly полиморфизмом и астмой [3]. Для проведения данного мета-анализа использовались данные различных популяций, что значительно увеличивает гетерогенность бронхиальной астмы, и, следовательно, результаты данных анализов не могут экстраполироваться в популяции конкретного региона.

Очевидно, что для выяснения роли полиморфизма генов рецепторов TLR-4 в патогенезе бронхиальной астмы простое деление пациентов на atopический или неatopический фенотип или др. фенотипы не учитывает связь огромного количества клинических, инструментальных и иммуногенетических параметров в контексте изучаемой проблемы. В последние годы, при решении этой задачи, используется кластерный анализ [7], с помощью которого можно выделить

кластеры, которые являются фенотипами заболевания, учитывающие как клинические, так и патофизиологические параметры.

Проведённый нами кластерный анализ клинических критериев и иммуногенетических параметров эндотоксин-зависимого воспаления 331 пациента с бронхиальной астмой выявил 3 фенотипа (кластер A, B, C). У пациентов второго фенотипа (кластер B) была неконтролируемая, преимущественно atopическая астма с фиксированной обструкцией и повышенным риском развития данного заболевания (ОШ=1,709, $p=0,013$) при наличии генотипа Asp299Gly гена TLR-4.

По данным GINA 2012, 2 ступень лечения БА включает назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) (уровень доказательности A). Альтернативными препаратами для контроля БА являются модификаторы лейкотриенов (МЛ), например монтелукаст, в особенности у пациентов, которые не способны или не желают использовать ИГКС.

Было показано, что действие флутиказана пропионат снижает экспрессию матричной РНК и белка TLR-4 в эпителиальных клетках респираторного тракта при стимуляции эндотоксином [4]. В другом исследовании было обнаружено, что монтелукаст в клеточной культуре RAW264.7 снижает эндотоксин-стимулированную концентрацию ФНО- α и липида A [11].

Таким образом, нами была предложена гипотеза о том, что пациенты с различными генотипами TLR-4 и определённым фенотипом БА имеют различную клиническую эффективность при назначении ИГКС или МЛ.

В популяции АР Крым исследований по изучению сравнительной эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме не проводилось.

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме в популяции АР Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследования было включено 39 больных БА. Диагноз и лечение бронхиальной астмы проводились в соответствии с критериями действующего приказа МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г [2]. Исследования проводились на базе ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

и ГУ «Клиническая больница станции Симферополь» ГП «Приднепровская железная дорога» в 2012-2014 гг.

Критерии включения:

1. Взрослые мужчины и женщины (≥ 18 лет).
2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до любых процедур, связанных с исследованием.
3. Документально установленный диагноз бронхиальной астмы, по крайней мере, за 6 месяцев до скринингового визита.
4. Пациенты, принадлежащие к ранее установленному кластеру В в популяции АР Крым (см. введение) и определённым генотипом АА или АG полиморфного участка экзона 3 в положении +896 TLR-4.
5. Пациенты, которые принимали низкие дозы ингаляционных кортикостероидов или модификаторы лейкотриенов в качестве монотерапии за 1 месяц до скрининга.
6. Положительный тест на обратимость, определяемый как $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходного уровня после приёма 400 мкг салбутамола в дозированном ингаляторе под давлением.
7. Пациенты с объёмом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ_1) $> 65\%$ от рассчитанных для пациента нормальных значений после адекватного периода «вымывания» после приёма бронхолитиков.
8. Способность правильно использовать дозированный ингалятор под давлением.

Критерии исключения:

Пациенты не будут включены, если у них будут присутствовать один или более следующих критериев:

1. Беременные или кормящие женщины.
2. Значимые сезонные вариации бронхиальной астмы или бронхиальная астма, возникающая только во время периодического воздействия аллергенов или химических сенсбилизаторов.
3. Наличие в анамнезе бронхиальной астмы практически с фатальным исходом (например, нестабильной бронхиальной астмы, госпитализации из-за обострения бронхиальной астмы в отделение интенсивной терапии).
4. Диагноз ХОЗЛ, установленный согласно приказу МЗ Украины.
5. Госпитализация из-за обострения бронхиальной астмы в течение 1 месяца перед скрининговым визитом или среднее/тяжелое обострение астмы во время вводного периода.
6. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 месяца перед скрининговым визитом.

7. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктаза или дефицита альфа-1 антитрипсина.

8. Пациенты, получавшие оральные или парентеральные кортикостероиды в предыдущие 2 месяца перед скрининговым визитом.

9. Непереносимость или противопоказания к лечению модификаторами лейкотриенов и/или ингаляционными кортикостероидами или аллергия на любой компонент исследуемого лечения.

10. Наличие клинически значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных заболеваний.

Дизайн исследования. Все пациенты в начале исследования были стратифицированы на 2 группы, с генотипом АА и АG. Исследование состояло из 2 периодов: 2-х недельного вводного периода, когда всем пациентам назначали низкую дозу (125 мкг) флютиказона пропионат 1 раз в сутки; 24-х недельного периода лечения, когда пациенты принимали флютиказона пропионат 1 раз в сутки или монтелукаст 1 таб (10 мг) в день в зависимости от рандомизационной субгруппы.

Клинико-anamnestические параметры оценивали на скрининге (-2 неделя), а уровень контроля (ACQ), качество жизни (AQLQ(S)) пациентов и спирометрические показатели оценивали трижды – в день рандомизации (День 0), на 12 и 24 неделю.

Спирометрические исследования проводились в соответствии с критериями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS 2005) 2005 года [14] с использованием нормальных величин NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [6] на приборе Jaeger FlowScreen®V2.2.2 (серийный номер 38210212). Всем пациентам была проведена проба на обратимость с использованием 4 ингаляций салбутамола (400 мкг). Постбронходилатационная спирометрия проводилась через 15 минут от начала ингаляции салбутамола. Для оценки бронхиальной обструкции были использованы следующие спирометрические параметры: ОФВ_1 (до и после ингаляции салбутамола), ФЖЕЛ (до и после ингаляции салбутамола), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ (до и после ингаляции салбутамола).

Уровень контроля астмы оценивали с помощью опросника по контролю симптомов бронхиальной астмы (ACQ – Asthma Control Questionnaire). Опросник «ACQ» состоит из 7 вопросов с градацией от 0 (отсутствие каких-либо симптомов или нормальная спирометрия)

до 6 (максимальная степень выраженности симптомов). Баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов. Значение индекса 1,5 и более с 88% вероятностью свидетельствует о плохо контролируемой астме [8].

Качество жизни пациентов определяли с помощью опросника по качеству жизни при бронхиальной астме со стандартизованными видами деятельности (AQLQ(S) – The Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire). Опросник AQLQ(S) содержит 32 вопроса, которые составляют 4 домена (симптомы, ограничение активности, эмоциональная сфера, влияние окружающей среды). Каждый вопрос оценивается с помощью 7-бальной шкалы, где 1 балл указывает на самую тяжёлую степень нарушений, а 7 – полное отсутствие проблем. Баллы суммируются, а сумма делится на количество вопросов [18].

На использование опросников ACQ и AQLQ(S) в данном исследовании было получено разрешение Элизабет Джунипер (Elizabeth Juniper).

Критериями для атопического фенотипа были положительный аллергоанамнез и кожные аллерготесты с пыльцевыми или бытовыми аллергенами с размером папулы более 3 мм. Отсутствие данных критериев подтвердило неатопический вариант БА. Проведение кожных «прик» тестов проводилось с использованием микст аллергенов № 1 (берёза, ольха клейкая, лещина обыкновенная, дуб), № 2 (грястица сборная, тонконог луговой, пажитница многолетняя, кострица луговая, лисохвост луговой), № 3 (костёр прямой, пырей ползучий, рожь посевная, тимopheевка луговая), № 4 (полынь, амброзия, марь, подсолнух), № 5 (домашняя пыль, обогатённая клещами *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, *Acarus siro* и пером подушки) производства «Иммунолог», г. Винница.

Для анализа полиморфизма гена TLR-4 (Asp299Gly) был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация толл-подобного рецептора 4 Asp299Gly, rs4986790» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электро-

фореза с помощью готового набора производства «Литех», РФ.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «Minitab 16». При анализе проверки распределения на нормальность использовали тест Колмогорова-Смирнова, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна-Уитни и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений для параметрических методов и медианы с 1 и 3 квартилем для непараметрических. При множественном сравнении показателей использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони для параметрических методов и критерий Краскела-Уоллиса для непараметрических.

У всех пациентов получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, на которое есть разрешение комиссии по биоэтике ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для скрининга были отобраны пациенты, которые на предыдущем этапе работы были стратифицированы в кластер, состоящий из 184 пациентов. У больных с данным кластером была самая большая продолжительность заболевания и атопический статус астмы. По данным спирометрии, у пациентов наблюдается снижение $ОФВ_1$ менее 80% от должного и соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70%, что соответствует параметрам фиксированной обструкции.

Следует заметить, что во время селекции были выбраны только те пациенты, которые в силу различных обстоятельств принимали низкие дозы ингаляционных кортикостероидов или модификаторы лейкотриенов, невзирая на плохой контроль астмы, и были согласны продолжить лечение в рамках нашего исследования. Целью же нашей работы было не достижение полного контроля астмы, а поиск генетических отличий в процессе различного контролирующего лечения. По результатам скрининга был отобран 21 пациент с генотипом AA и 18 с генотипом AG.

Клинико-анамнестические параметры у стратифицированных пациентов по исследуемому генотипу представлены в таблице 1.

Сравнение клинических параметров у пациентов, которые стратифицированы по Asp299Gly генотипу TLR-4 в период скрининга (-2 неделя), М±m

Параметры	AA генотип, n=21	AG генотип, n=18	P
Возраст (лет)	50,43±8,09	53,39±11,99	0,382
Пол (М/Ж)	6/15	6/12	0,748
ИМТ (кг/м ²)	26,60±3,49	26,56±3,03	0,971
Возраст начала БА (лет)	30,33±10,56	31,39±10,62	0,758
Продолжительность БА (лет)	20,10±10,57	22,00±14,40	0,646
Атопия (Да/Нет)	21/0	17/1	0,273

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; p – достоверность отличий группы AA от AG.

По результатам, представленным в таблице 1, достоверных отличий по возрасту, полу, ИМТ, началу и продолжительности заболевания и наличию атопического статуса у стратифицированных групп не было выявлено.

В течение 2-х недельного периода все скринированные пациенты принимали 125 мкг флютиказона пропионат в дозированном ингаляторе. По истечению этого периода каждая гене-

тическая группа была рандомизирована в 2 субгруппы. В группе с генотипом AA 10 пациентов в дальнейшем принимали монтелукаст (AA-М), 11 – флютиказона пропионат (AA-Ф). Группа с AG генотипом была рандомизирована по 9 человек в каждой субгруппе.

Спирометрические параметры, уровень контроля астмы и качество жизни рандомизированных пациентов представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Спирометрические параметры рандомизированных пациентов (День 0)

Параметры	AA генотип, n=21		AG генотип, n=18		P
	AA-М, n=10	AA-Ф, n=11	AG-М, n=9	AG-Ф, n=9	
Pre FEV1%	82,22±7,74	78,18±9,73	82,66±7,72	77,81±4,90	0,389
Pre FVC %	86,83±7,88	87,25±8,43	89,18±7,05	90,34±6,65	0,717
Pre FEV1/FVC%	74,74±7,29	71,18±10,33	73,59±9,73	68,09±9,01	0,423
Post FEV1%	93,40±8,87	89,04±10,20	92,44±8,40	88,39±5,12	0,409
Post FVC %	90,21±7,63	89,85±6,96	93,52±6,34	94,24±4,07	0,333
Post FEV1/FVC%	81,6±7,37	78,46±9,39	78,94±6,81	73,80±7,52	0,214
ΔL FEV1	0,35±0,08	0,34±0,07	0,36±0,08	0,31±0,07	0,584
ΔL FEV1 %	13,56±1,21	14,06±2,54	13,02±0,84	13,60±1,29	0,595

На момент рандомизации (День 0) значения ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ (табл. 2) при множественном сравнении достоверно не отличались во всех субгруппах. Следует заметить, что у пациентов, которые были рандомизированы, пост-бронходилатационный прирост ОФВ₁ после был больше 12 % и 200 мл.

Средние значения уровня контроля астмы и качества жизни пациентов (табл. 3) рандомизированных субгрупп достоверно не отличались между собой. Значение индекса ACQ было

больше 1,5 во всех субгруппах, что свидетельствовало о плохо контролируемой астме. Индекс AQLQ(S) превышал 4-х бальную отметку, что указывало на среднюю степень нарушения качества жизни. Отсутствие отличий по клиническим и инструментальным параметрам в субгруппах на момент рандомизации подтвердило однородность исследуемых пациентов, что позволило в период лечения избежать неправомерных сравнений на 12 и 24 неделю.

Уровень контроля астмы и качество жизни рандомизированных пациентов (День 0)

Параметры	AA генотип, n=21		AG генотип, n=18		P
	AA-M, n=10	AA-Ф, n=11	AG-M, n=9	AG-Ф, n=9	
Уровень контроля астмы					
ACQ	2,59±0,99	2,36±0,82	1,86±0,61	1,94±0,86	0,197
Качество жизни					
(AQLQ(S) «Общий»	4,25±0,47	4,29±0,38	4,31±0,43	4,00±0,42	0,402

Период лечения составил 24 недели, на протяжении которых пациенты в зависимости от рандомизированной подгруппы принимали флутиказона пропионат или монтелукаст. Сравнение эффективности между двумя контролирующими препаратами внутри каждого генотипа проводили на 12 и 24 недели с помощью определения спирометрических параметров, показателей уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. Динамика спирометрических параметров в период лечения представлены на рисунках 1-3.

Динамика спирометрических параметров в период лечения представлены на рисунках 1-3.

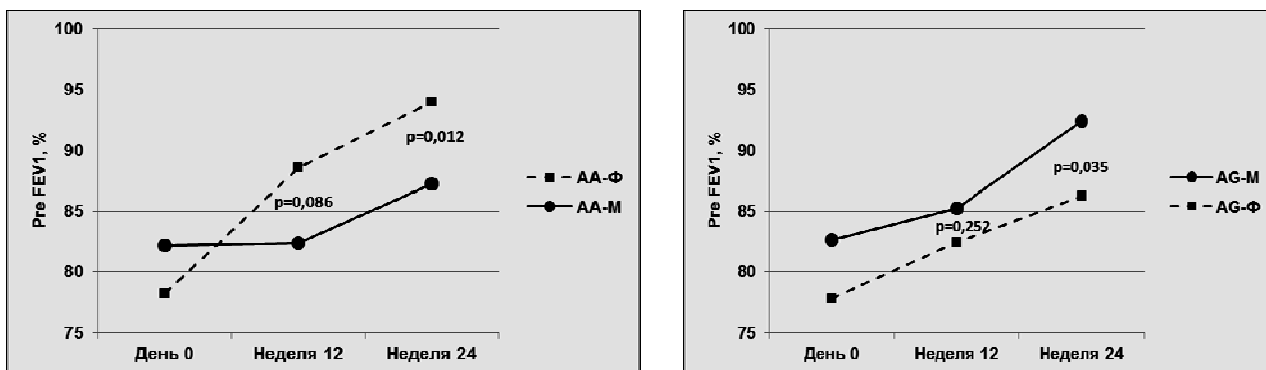


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в период лечения

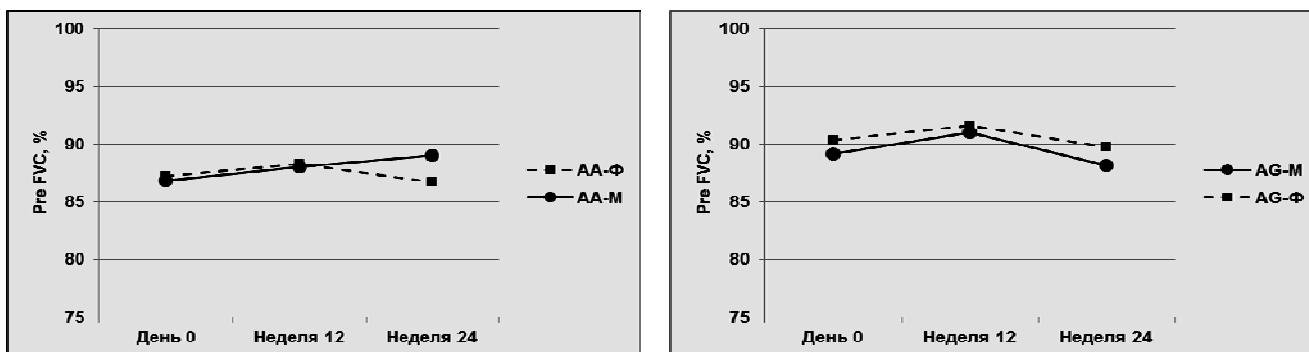


Рис. 2. Динамика PreФЖЕЛ в период лечения

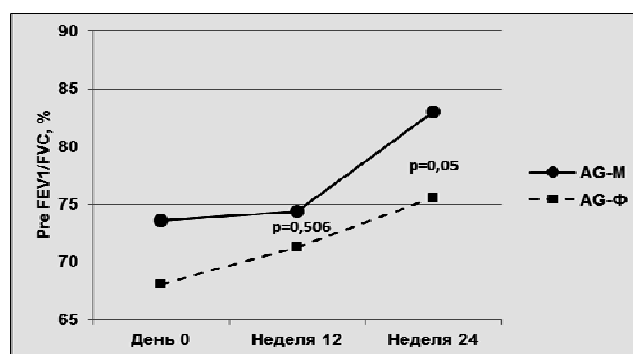
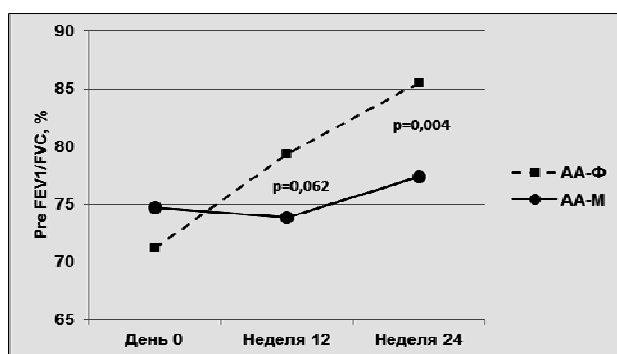


Рис. 3. Динамика PreОФВ₁/ФЖЕЛ в период лечения

Значение ОФВ₁ (рис. 1) при множественном сравнении у пациентов в подгруппе АА-М в момент рандомизации (День 0) и на 12 (82,40±8,17%), 24 неделю (87,25±5,57) достоверно не отличалось (p=0,231). У пациентов в подгруппе АА-Ф наблюдалась противоположная динамика – ОФВ₁ на 12 (88,58±6,01%) и 24 неделю (93,99±5,52%) был достоверно выше (p=0,001) периода рандомизации (День 0). На 12 неделю значение ОФВ₁ в подгруппе АА-М достоверно не отличалось (p=0,068) от АА-Ф. К концу периода лечения (24 неделя) было зафиксировано достоверное возрастание (p=0,012) ОФВ₁ в АА-Ф по сравнению с АА-М. Для подгруппы АГ-М (рис. 1) наблюдалось достоверное возрастание (p=0,009) уровня ОФВ₁ на 12 (85,24±5,52 %) и 24 неделю (92,41±5,48). Аналогичная динамика была зафиксирована и для АГ-М подгруппы, значение ОФВ₁ на 12 (82,48±4,26%) и 24 неделю (86,24±5,82 %) было достоверно выше (p=0,006) периода рандомизации. На 12 неделю ОФВ₁ в подгруппе АГ-М достоверно не отличался (p=0,252) от АГ-Ф, хотя на 24 неделю ОВФ₁ был достоверно выше (p=0,035) в АГ-М по сравнению с АГ-Ф.

В период лечения динамика ФЖЕЛ (рис. 2) оказалась не достоверной для всех подгрупп. На 12 неделю среднее значение ФЖЕЛ составило 88,01±8,15 % для АА-М, 88,29±5,65% для АА-Ф, 91,01±5,90% для АГ-М и 91,62±6,84 для АГ-Ф. К концу периода лечения (24 неделя) были зафиксированы следующие значения ФЖЕЛ: АА-М – 89,01±5,94%; АА-Ф – 86,68±2,96; АГ-М – 88,13±3,95%; АГ-Ф – 89,73±4,59%.

Динамика индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ (рис. 3) оказалась аналогичной ОФВ₁. В подгруппе АА-М значение ОФВ₁/ФЖЕЛ на 12 (73,83±6,25%) и 24 (77,35±6,36%) неделю достоверно не отличалось (p=0,480), а в подгруппе АА-Ф наблюдалось достоверное увеличение (p=0,001) данного индекса на 12 (79,37±6,51%) и 24 (85,55±4,03%) неделю по сравнению с периодом рандомизации (День 0). На

12 неделю наблюдается тенденция (p=0,062) к увеличению индекса в подгруппе АА-Ф по сравнению с подгруппой АА-М. К 24 неделе индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ был достоверно выше (p=0,004) у пациентов с АА-Ф подгруппой по сравнению с АА-М. Для подгруппы АГ-Ф достоверного увеличения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ на 12 (71,27±10,08%) и 24 (75,59±7,43%) неделю не наблюдалось (p=0,221), а для АГ-М зафиксирована тенденция (p=0,061) к увеличению этого показателя на 12 (74,37±9,19%) и 24 (82,97±7,24%) неделю. К окончанию периода лечения (24 неделя) значения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ были достоверно выше (p=0,05) в подгруппе АГ-М по сравнению с АГ-Ф.

Динамика баллов АСQ и АQLQ(S) в период лечения представлены на рисунках 4-5.

Средние значения индекса АСQ в подгруппе АА-М (рис. 4) в период лечения на 12 (2,53±0,95) и 24 (2,00±0,75) неделю при множественном сравнении достоверно не отличались (p=0,297) от момента рандомизации. У пациентов в подгруппе АА-Ф достоверное (p=0,001) снижение индекса АСQ наблюдалось на 12 (1,83±0,58) и 24 (0,93±0,27) неделю. На 12 неделю лечения среднее значение АСQ в подгруппе АА-М достоверно не отличалось (p=0,065) от АА-Ф, а на 24 было зафиксировано достоверное снижение (p=0,001) индекса в подгруппе АА-Ф по сравнению с АА-М. В период лечения у пациентов в подгруппе АГ-М отмечалось достоверное снижение (p=0,005) индекса АСQ на 12 (1,35±0,47) и 24 (1,03±0,34) неделю, а для подгруппы АГ-Ф достоверного снижения (0,419) этого показателя на 12 (1,76±0,71) и 24 (1,49±0,51) неделю не было установлено. При сравнении индекса АСQ в подгруппах АГ-Ф и АГ-М на 12 неделю достоверных отличий (p=0,170) не было обнаружено, но на 24 неделю значение индекса в АГ-М было достоверно ниже (p=0,043) АГ-Ф.

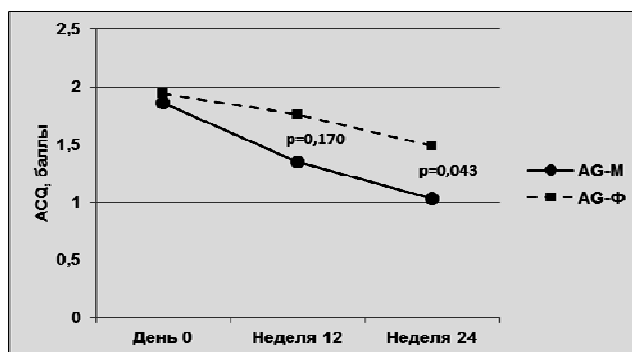
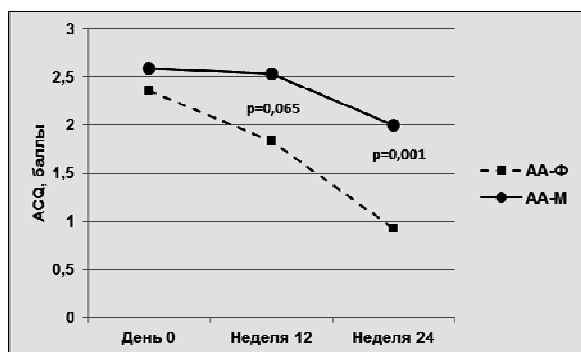


Рис. 4. Динамика ASQ в период лечения

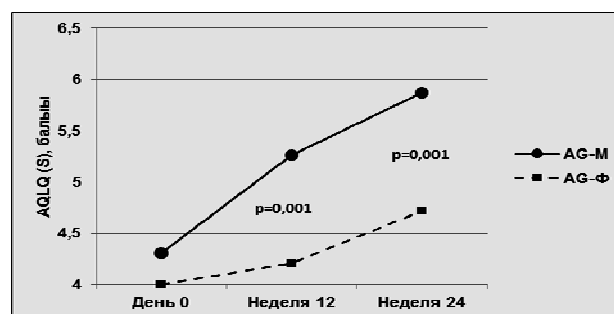
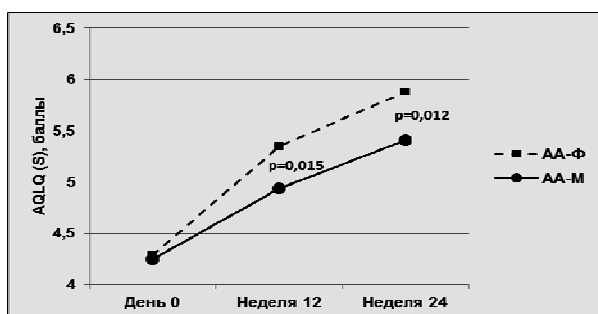


Рис. 5. Динамика AQLQ(S) в период лечения

Качество жизни пациентов в субгруппах AA-М и AA-Ф (рис. 5) достоверно улучшалось ($p=0,001$) в процессе лечения на 12 (AA-М – $4,94 \pm 0,33$; AA-Ф – $5,35 \pm 0,37$) и 24 (AA-М – $5,41 \pm 0,43$; AA-Ф – $5,88 \pm 0,31$) неделю. Однако на 12 ($p=0,015$) и 24 ($p=0,012$) неделю среднее значение индекса AQLQ(S) было достоверно больше для пациентов субгруппы AA-Ф. Аналогичная динамика была установлена для субгрупп AG-М (12 неделя – $5,26 \pm 0,31$; 24 неделя – $5,87 \pm 0,29$, $p=0,001$) и AG-Ф (12 неделя – $4,21 \pm 0,39$; 24 неделя – $4,72 \pm 0,35$, $p=0,001$). У пациентов субгруппы AG-М по сравнению с AG-Ф наблюдалось достоверное увеличение индекса на 12 ($p=0,001$) и 24 ($p=0,001$) неделю лечения.

Следует заметить, что клиническая эффективность флутиказона пропионат была достаточно высокой в группах с различными генотипами. Однако, как видно из результатов нашего исследования, концептуальное предположение о различной клинической эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от генотипа изучаемого полиморфного участка TLR-4 полностью подтвердилось. Так, к концу периода лечения (24 неделя) у пациентов с AA генотипом клиническая эффективность флутиказона про-

пионат была значительно выше монтелукаста, что подтвердилось достоверным увеличением $ОФВ_1$ и улучшением индексов уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. У пациентов с AG генотипом были получены диаметрально противоположные результаты, клиническая эффективность монтелукаста превосходила флутиказон пропионат.

В многоцентровом рандомизированном исследовании по изучению сравнительной эффективности монтелукаста и флутиказона пропионат у взрослых пациентов с лёгкой персистирующей астмой было показано, что у пациентов, которые принимали флутиказона пропионат, наблюдалось достоверное уменьшение свободных от астмы дней на 6,44 % и увеличение $ОФВ_1$, по сравнению с группой монтелукаста. Хотя приём обоих препаратов в одинаковой мере улучшал контроль над симптомами, качество жизни пациентов и уменьшал количество эозинофилов в периферической крови [13].

В обзоре, основанном на результатах 16 рандомизированных исследований по изучению сравнительной эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов у детей с лёгкой персистирующей астмой, было заключено, что приём модификаторов

лейкотриенов может иметь преимущества в контроле астматических симптомов и служить альтернативой у детей, неспособных правильно использовать ИГКС или страдающих от плохого роста. Наоборот, снижение лёгочных функций и / или увеличение маркеров аллергического воспаления требуют назначения ИГКС [12].

Очевидно, что полученные результаты свидетельствуют об особом патофизиологическом эндотипе астмы у пациентов с AG генотипом, который реализуется повышенной активностью лейкотриенов, хотя пациенты с аспириновой астмой были исключены из данного исследования. Возможно, приём монтелукаста у данной категории пациентов в краткосрочном периоде более быстро нивелирует хроническое воспаление. Кроме того, практически все пациенты имели атопическую БА, риск развития (ОШ = 1,742, $p = 0,010$) которой, как показали наши предыдущие исследования, связан с AG генотипом.

Аналогичные данные были получены в популяции Польши, где риск развития атопической

БА был достоверно выше у лиц с генотипом AG по сравнению с AA (ОШ = 2,33; 95% ДИ = 1,033–5,261; $p < 0,05$) [15].

Интерпретация результатов данного исследования основана на данных небольшого количества пациентов, что требует дальнейшего изучения данной проблемы с вовлечением большого количества пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов при бронхиальной астме зависит от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 в популяции AP Крым.

2. Приём флутиказона пропионат у пациентов с AA генотипом TLR-4 на протяжении 24 недель является более эффективным, чем монтелукаст, что подтверждается достоверным увеличением ОФВ1 и улучшением индексов уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. У пациентов с AG генотипом клиническая эффективность монтелукаста превосходит флутиказона пропионат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крючко Т.А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей / Т.А. Крючко, Ю.А. Вовк, О.Я. Ткаченко // Здоровье Ребенка. – 2012. – Т. 5, №40. – С. 58–62.
2. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю Пульмонологія: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
3. Chen S. Association between the TLR4 +896A>G (Asp299Gly) Polymorphism and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Chen // J. Asthma. – 2012. – Vol. 49, N 10. – P. 999–1003.
4. Epithelial expression of tlr4 is modulated in copd and by steroids, salmeterol and cigarette smoke / R.E. MacRedmond, C.M. Greene, D.R. Dorscheid [et al.] // Resp. Rresearch. – 2007. – Vol. 8, N 1. – P. 84.
5. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood / J.C. Celedón, D.K. Milton, C. D. Ramsey [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2007. – Vol. 120, N 1. – P. 144–149.
6. Hankinson I.L. Spirometric reference values from a sample of the general us population / J.L. Hankinson, J.R. Odencrantz, K.B. Fedan // Am. J. Resp. Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159, N 1. – P. 179–187.
7. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program / W.C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181, N 4. – P. 315–323.
8. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the asthma control questionnaire / E.F. Juniper, J. Bousquet, L. Abetz [et al.] // Resp. Med. – 2006. – Vol. 100, N 4. – P. 616–621.
9. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis / Y.-M. Kim, Y.-S. Kim, S.G. Jeon, Y.-K. Kim // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 189–196.
10. Lipopolysaccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism / A. Lundberg, L.A. Wikberg, J. Ilonen [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, N 12. – P. 1878–1883.
11. Mechanism of leukotriene antagonist to attenuate in vitro lipid a induced acute lung injury (ali) / Y.T. Chang, C. C. Tseng, M. C. Lin [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. A2906.
12. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma / A. Scaparrotta, S. Di Pillo, M. Attanasi [et al.] // Multidiscip Resp. Med. – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 13.
13. Oral montelukast sodium versus inhaled fluticasone propionate in adults with mild persistent asthma / J. Bousquet, J. Menten, C. A. Tozzi, P. G. Polos // J. Applied Res. Clinical Experimental Therapeutics. – 2005. – Vol. 5, N 3. – P. 402.
14. Stantardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 319–38.
15. The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on the occurrence of atopic and non-atopic asthma / T. Zaborowski, K. Wojas-Krawczyk, P. Krawczyk [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 413–421.
16. The toll-like receptor 4 polymorphism asp299gly but not thr399ile influences tlr4 signaling and function / H. Long, B.P. O’Connor, R.L. Zemans [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. e93550.

17. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics / I.A. Yang, S.J. Barton, S. Rorke [et al.] // *Genes Immun.* – 2004. – Vol. 5, N.1. – P. 41–45.

18. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire / E.F. Juniper, A.S. Buist, F.M. Cox // *CHEST J.* - 1999. - Vol. 115, N 5. - P. 1265-1270.

REFERENCES

1. Kryuchko TA, Vovk YuA, Tkachenko OYa. [The role of genetic factors in the development of tyazhelyy atopicheskoy bronhialnoy asthma in children]. *Zhurnal "Zdorov'e Rebenka"*. 2012;5(40):58–62. Russian.

2. [MOH Ukraine of 19.03.2007 № 128. "On approval of clinical protocols of medical care in the specialty" *Pulmonology*"]. K. 2007;146. Ukrainian.

3. Chen S. Association between the TLR4 +896A>G (Asp299Gly) Polymorphism and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma*. 2012;49(10):999–1003.

4. MacRedmond RE, Greene CM, Dorscheid DR. Epithelial expression of tlr4 is modulated in copd and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respiratory research*. 2007;8(1):84.

5. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(1):144-49.

6. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general us population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):179–87.

7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(4):315–23.

8. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):616–21.

9. Kim Y-M, Kim Y-S, Jeon SG, Kim Y-K. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2013;5(4):189-96.

10. Lundberg A, Wikberg LA, Ilonen J. Lipopoly-saccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(12):1878–83.

11. Chang YT, Tseng CC, Lin MC. Mechanism of leukotriene antagonist to attenuate in vitro lipid a induced acute lung injury (ali). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2906.

12. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):13.

13. Bousquet J, Menten J, Tozzi CA, Polos PG. Oral montelukast sodium versus inhaled fluticasone propionate in adults with mild persistent asthma. *Journal of applied research in clinical and experimental therapeutics*. 2005;5(3):402.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry. *Eur respir J*. 2005;26(2):319–38.

15. Zaborowski T, Wojas-Krawczyk K, Krawczyk P. The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on the occurrence of atopic and non-atopic asthma. *Adv Clin Exp Med*. 2011;20(4): 413-21.

16. Long H, O'Connor BP, Zemans RL. The toll-like receptor 4 polymorphism asp299gly but not thr399ile influences tlr4 signaling and function. *PLoS one*. 2014;9(4):93550.

17. Yang IA, Barton SJ, Rorke S. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. *Genes Immun* 2004;5(1):41–45.

18. Juniper EF, Buist AS, Cox FM. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *CHEST Journal*. 1999;115(5):1265–70.

Стаття надійшла до редакції
08.07.2015



Д.В. Гризодуб

ОЦЕНКА МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МАТЕРИАЛОВ НЕСЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

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

Ключевые слова: *непереносимость зубных протезов, несъемные зубные протезы, грибы Candida, микробиологическая обсемененность*

Key words: *intolerance of dentures, fixed dentures, fungi Candida, microbiological contamination*

Реферат. *Оцінка мікробної обсіменінності порожнини рота пацієнтів при непереносимості матеріалів незнімних зубних протезів. Гризодуб Д.В. Стаття присвячена актуальній проблемі сучасної стоматології - вдосконаленню методів діагностики та профілактики непереносимості незнімних зубних протезів. Автор поставив за мету - підвищити якість профілактики та лікування непереносимості матеріалів незнімних зубних протезів за рахунок вивчення впливу на патогенез її розвитку стану мікробного обсіменіння порожнини рота, виконав її за допомогою клінічного дослідження на 62 пацієнтах, 22 з яких звернулися в клініку з метою протезування та з клінічними симптомами нестерпності до незнімних зубних протезів. До групи порівняння входили пацієнти без клінічних проявів непереносимості. Для контролю використовували групу практично здорових осіб без зубних протезів. Результати проведених клінічних досліджень переконливо доводять, що на слизовій оболонці порожнини рота пацієнтів основної групи рівень грамнегативних бактерій вищий, а грам-позитивних - нижчий, ніж у групах порівняння. Показники в основній групі свідчать про збільшення загальної чисельності мікроорганізмів, особливо грамнегативних бактерій, та спостерігається зниження рівня грам-позитивних мікроорганізмів. Обсіменінність грибами роду Candida слизової оболонки порожнини рота пацієнтів з непереносимістю матеріалів зубних протезів була вищою на 67,3% порівняно з групою пацієнтів без непереносимості протезів.*

Abstract. *Evaluation of microbial colonization of the oral cavity in patients with intolerance to materials of fixed dentures. Grizodub D.V. To improve prevention and treatment of intolerance to fixed denture materials by studying the impact of status of microbial contamination of the oral cavity on the pathogenesis of its development. The clinical study was performed in 62 patients, 22 of them came to the clinic for prosthetics and with clinical symptoms of intolerance to fixed dentures. The comparison group consisted of patients without clinical manifestations of intolerance. Healthy individuals without prosthesis were used as a control group. The results of clinical studies convincingly demonstrate that in the oral mucosa of patients of the main group level of Gram-negative bacteria was higher and that of Gram-positive was lower than in the comparison groups. Indicators in the study group testify to the increase in the total number of microorganisms, especially Gram-negative bacteria and decrease of gram-positive ones. Contamination with fungi of the genus Candida of the oral mucosa of patients with intolerance to materials of fixed dentures was higher by 67,3% in the main group than in the comparison group.*

Развитие цивилизации приносит достаточно много благ для населения планеты. Индустриализация, совершенствование рациона человека, достижения фармации, постоянный контакт с синтетическими материалами в быту и на производстве приводят к серьезным изменениям в организме человека, в первую очередь – в его иммунном балансе.

Организм имеет многоуровневую систему самозащиты, часть которой проявляется рядом симптомов при введении в него инородного тела. Особенно актуальным является проявления таких реакций при протезировании отсутствующих органов, в частности – дефектов зубных рядов. Патогенез таких реакций достаточно полно изучен и представлен в монографиях [2, 3].

Вместе с тем, материаловедение в ортопедической стоматологии развивается значительно быстрее, чем совершенствуются методы профилактики непереносимости материалов зубных протезов. В доказательство можно привести тот факт, что за последние 20 лет клиническую ортопедическую стоматологию покинули нержавеющие стали, акриловые пластмассы для несъемного протезирования как конструкционные материалы, а широкое распространение приобрели композитные материалы, ситталы, различные варианты керамических масс и др. [6].

Учитывая, что немаловажную составляющую в развитии клинической картины непереносимости и гальваноза нержавеющей стали играет микробная флора полости рта [4], нам представляется интересным для изучения аналогичного влияния при непереносимости современных материалов, таких как керамика и инертные сплавы, которые ранее рекомендовали применять в качестве профилактики той же непереносимости зубных протезов.

Отсюда цель исследования – повысить качество профилактики и лечения непереносимости материалов несъемных зубных протезов за счет изучения влияния на патогенез ее развития состояния микробной обсемененности полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для проведения сравнительной оценки нами были отобраны 22 человека, которые обратились в клинику ортопедической стоматологии с целью перепротезирования и с клиническими симптомами непереносимости несъемных зубных протезов в возрасте от 35 до 54 лет. В группу сравнения входили 40 пациентов без клинических проявлений непереносимости. Для контроля использовали группу практически здоровых лиц без зубных протезов. Протезирование выполняли металлокерамическими мостовидными зубными протезами, протяженностью промежуточной части не более 1-2 ед.

У всех испытуемых исследовали утренний мазок, взятый из полости рта натощак и без проведения гигиены полости рта. Для видовой идентификации микроорганизмов использовали традиционный классический бактериологический метод [5]. Для выращивания аэробной флоры использовали кровяно-дрожжевой сывороточный агар (КДС), шоколадный агар, среду Эндо, среду ЖСА, среду Сабуро, посевы инкубировали в течение

18-24 часов при температуре 35°C в атмосфере с повышенным содержанием CO₂.

Анаэробные микроорганизмы культивировали на КДС и шоколадном агаре с инкубацией в течение 48 часов при температуре 35°C. Для культивирования грибов использовали среду Сабуро с инкубацией в течение 24-48 часов при температуре 37°C.

Для определения общей микробной обсемененности из исследуемого материала готовили серию десятикратных разведений в изотоническом растворе хлорида натрия. Из соответствующих разведений делали посевы на чашки Петри с питательным агаром с учетом условий культивирования. По истечении срока инкубации подсчитывали число выросших колоний и определяли общую микробную обсемененность, число колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами, с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств. Полученные данные подвергались статистической обработке с формированием таблиц сопряженности, расчета основных показателей описательной статистики (математическое ожидание, дисперсия, среднее квадратичное отклонение, ошибка репрезентативности математического ожидания), определением типа распределения изучаемых величин. Для бинарных переменных проводился частотный анализ.

Частоты встречаемости количественных и качественных признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 : для независимых выборок — по Пирсону, для оценки динамики частотных показателей использовали дисперсионный анализ по Фридману [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные результатов исследований представлены на рисунках 1-4. Как видно из рисунка 1, во всех группах видовое разнообразие грамположительных кокков было значительным, особенно в 1 группе. Также следует отметить, что во второй и третьей группах преобладают *Str. viridans*, что является общеизвестным фактом и, как известно, α -гемолитические стрептококки составляют основу нормальной флоры дыхательных путей. Более интересным является тот факт, что в группе (с непереносимостью протезов) значительно, в разы, увеличено количество *Str. hemolytic*, (до 39% по сравнению с 2% во второй группе).

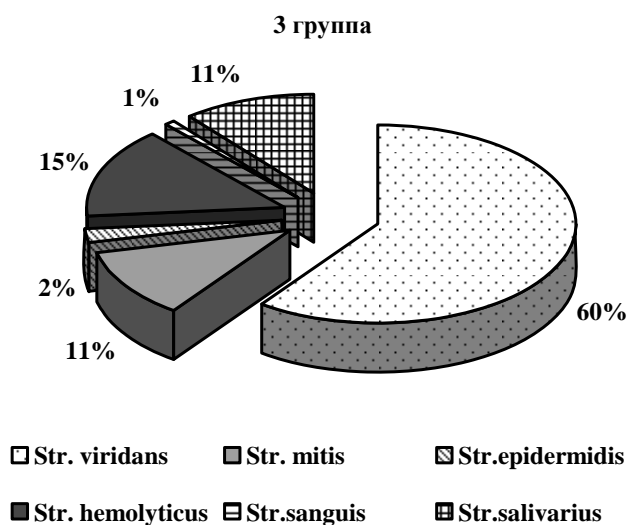
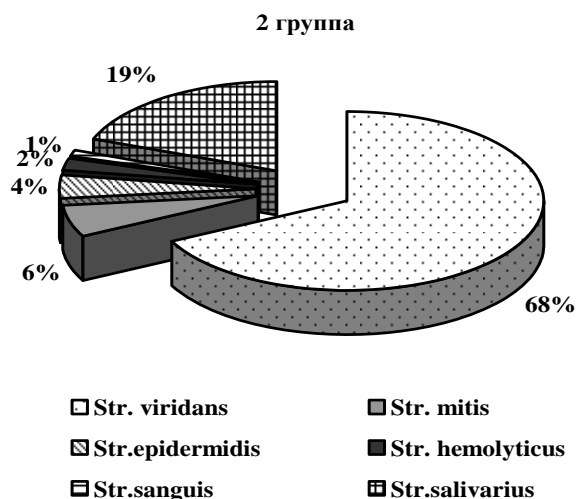
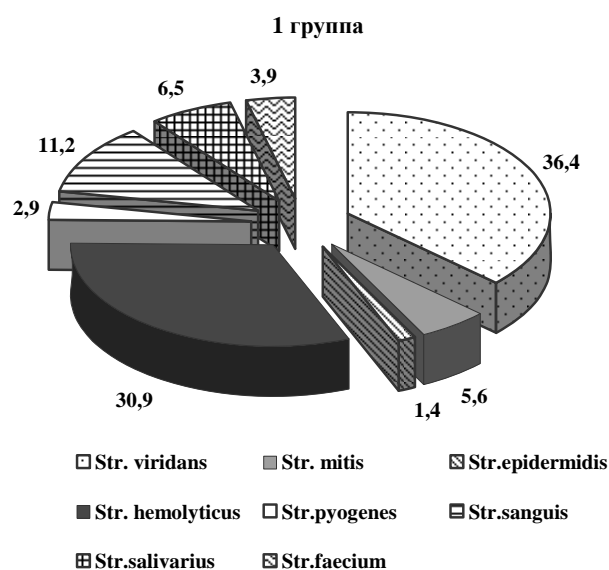


Рис. 1. Соотношение (%) грамположительных кокков при протезировании металлокерамическими мостовидными протезами у здоровых лиц и больных непереносимостью

Содержание грамотрицательных кокков при непереносимости (в 1 группе) также значительно (на порядок) – $2,7 \cdot 10^4$ против $2,5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл (во 2 группе) при высокой степени достоверности ($p < 0.01$) (рис. 2).

Как видно из рисунка 3, в группе контроля (у непротезированных здоровых лиц) количество

Corynebacterium значительно превалировало по сравнению с больными с непереносимостью зубных протезов $5,4 \cdot 10^3$ против $3,4 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. Учитывая условно патогенность данной флоры, из этого следует, что при проявлении симптомов непереносимости подавляется нормальная непатогенная флора.

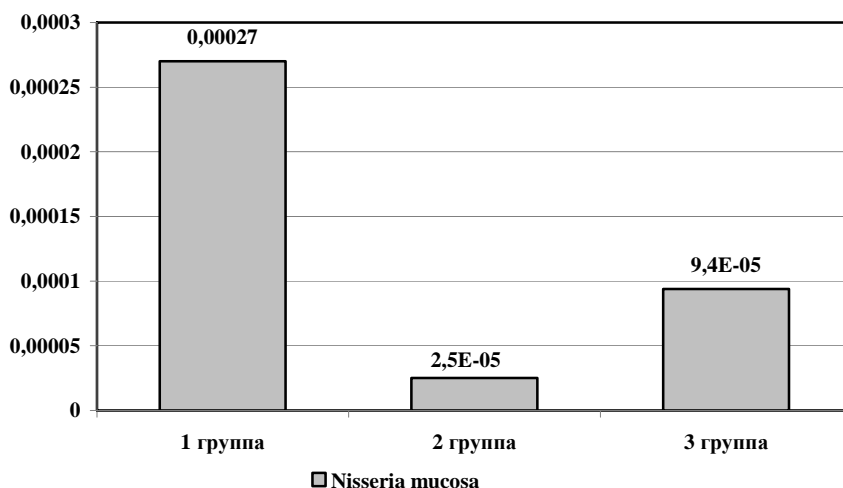


Рис. 2. Содержание грамотрицательных кокков в посевах из полости рта у здоровых лиц и больных непереносимостью, КОЕ/мл

На слизистой оболочке полости рта пациентов основной группы уровень грамотрицательных бактерий выше, а грамположительных ниже, чем в группах сравнения. Также по сравнению с послед-

ними у больных основной группы наблюдается более значительная обсемененность слизистой оболочки полости рта грибами рода *Candida* на 66,3% ($0,113$ против $0,038$ КОЕ/мл) (рис. 5).

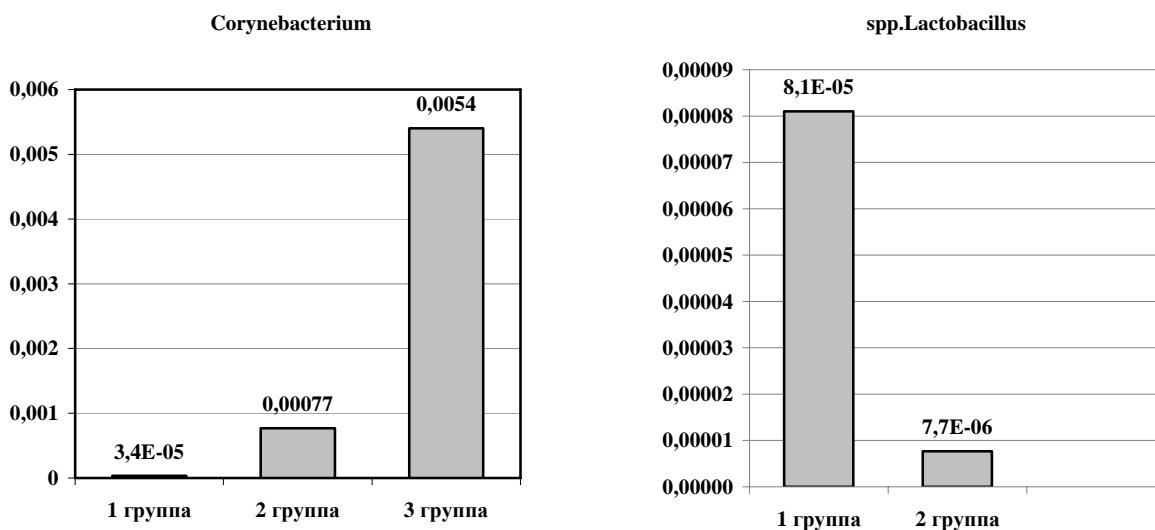


Рис. 3. Содержание грамположительных палочек в посевах из полости рта у здоровых лиц и больных непереносимостью, КОЕ/мл

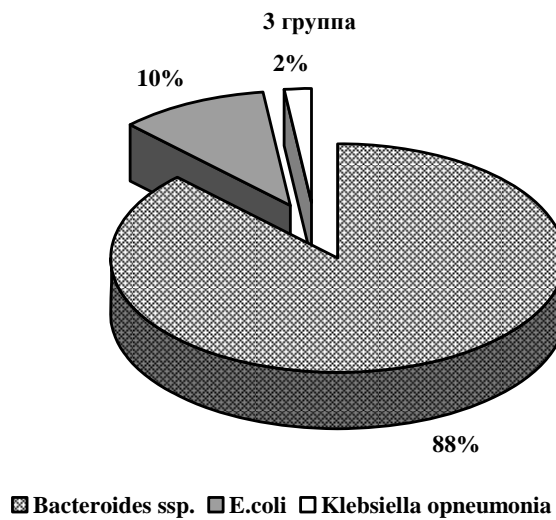
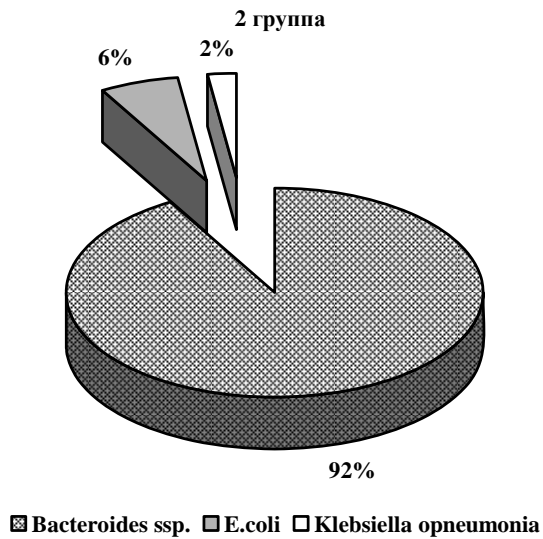
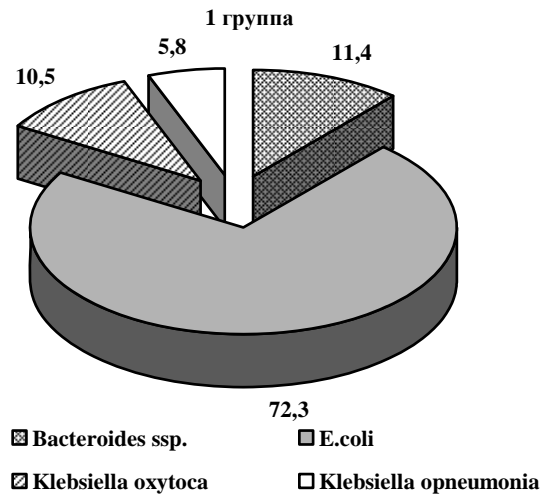


Рис. 4. Соотношение грамотрицательных палочек (%) при протезировании металлокерамическими мостовидными протезами у здоровых лиц и больных непереносимостью

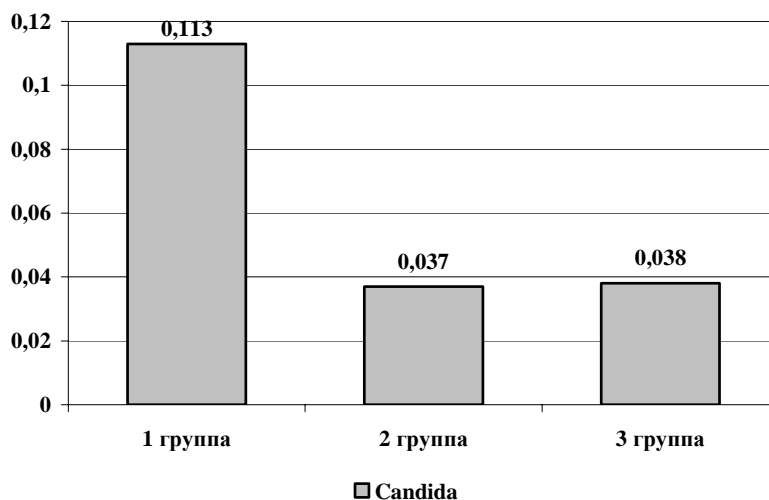


Рис. 5. Содержание грибов рода *Candida* в посевах из полости рта у здоровых лиц и больных непереносимостью, КОЕ/мл

ВЫВОДЫ

1. Показатели в основной группе свидетельствуют об увеличении общей численности микроорганизмов, особенно грамотрицательных бактерий, и о снижении уровня грамположительных при исследовании больных с непереносимостью мостовидных протезов.

2. Обсемененность грибами рода *Candida* слизистой оболочки полости рта у пациентов с непереносимостью материалов зубных протезов была выше на 67,3 % по сравнению с группой пациентов без непереносимости протезов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. — К., 2006. — 568 с.
 2. Беда В.И. Гальванизм у больных с несъемными металлическими зубными протезами / В.И. Беда, М.А. Ярифа // Соврем. стоматология. — 2010. — № 1. — С. 122-128.
 3. Гожая Л.Д. Функциональные нарушения слюны при токсико-химическом стоматите, обусловленном металлическими протезами / Л.Д. Гожая, Т.Ю. Талай, Т.И. Арунов // Стоматология для всех. — 2010. — № 3. — С. 32-34.

4. Романова Ю.Г. Влияние несъемного и съемного зубного протезирования на степень дисбактериоза полости рта / Ю.Г. Романова // Вісник стоматології. — 2007. — № 2. — С. 44-46.
 5. Федурин С.С. Особенности состава полигрибковой микрофлоры у лиц, пользующихся несъемными ортопедическими конструкциями / С.С. Федурин // Соврем. ортоп. стоматология. — 2008. — № 10. — С. 76-77.
 6. Ярифа М.А. Неспецифическая резистентность организма при гальванизме / М.А. Ярифа // Соврем. стоматология. — 2011. — № 1. — С. 103-106.

REFERENCES

1. Antamonov MYu [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. K., 2006;568.
 2. Beda VI, Yarifa M. [Galvanism in patients with fixed metal dentures] Modern dentistry, 2010;1:122-8.
 3. Gozhaya LD, Talay TYu, Arunov TI. [Functional disorders of saliva in toxicochemical stomatitis, caused by metal prosthesis]. Stomatologia dla vseh, 2010;3:32-4.

4. Romanova G. [Effect of fixed and removable dental prosthesis on the degree of oral dysbiosis]. Visnuk stomatologii, 2007;2:44-6.
 5. Fedurin SS. [Features of polyfungi microflora in persons using fixed prosthetic constructions]Sovrem. Prosthodontics, 2008;10:76-7.
 6. Yarifa MA [Nonspecific resistance of organism in galvanism]. Sovrem. Dentistry, 2011;1:103-6.

Стаття надійшла до редакції
17.02.2015



**І.С. Шпонька,
П.О. Гриценко,
В.Р. Скорик**

ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНА СТРОМАЛЬНА ПУХЛИНА ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ ЕКСТРАГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Zhovtneva sq., 14, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine
e-mail: skorikvr@gmail.com

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини, диференційна діагностика, імуногістохімічне дослідження, CD117, DOG1, CD34

Key words: gastrointestinal stromal tumors, differential diagnosis, immunohistochemical study, CD117, DOG1, CD34

Реферат. Гастроінтестинальна стромальна опухоль больших размеров экстрагастроінтестинальної локалізації с разными морфологічними характеристиками. Шпонька І.С., Гриценко П.А., Скорик В.Р. Проблематика точної верифікації діагнозу гастроінтестинальної стромальної опухолі сьогодні являється актуальною по многим причинам. Так, гистологічну діагностику ускладнює наличие морфологічної подоби с другими мезенхімальними новообразованиями желудочно-кишечного тракта, а также определение гистологічески различных зон в пределах одной исследуемой опухолі. Мы представляем ситуацию с вышеуказанной проблематикой: проведение дифференціальної діагностики включает анализ морфологіческих критеріев и полученных иммуногістохіміческих реакций. При сравнении иммунофенотипа гистологічески различных зон принципиальной разницы не выявлено.

Abstract. Gastrointestinal stromal tumor of large size, extragastrointestinal localization and different morphological features. Shpon'ka I.S., Grycenko P.O., Skoryk V.R. The problems of accurate verification of the gastrointestinal stromal tumor are relevant today for many reasons. Thus, the histological diagnosis is complicated by the morphological similarity of other gastrointestinal tract mesenchymal neoplasms and by histologically different zones within the same investigation. We present the situation with the above issues: the differential diagnosis includes an analysis of morphological criteria and received immunohisto-chemical reactions. Between immunophenotypes of histologically different zones principal difference is not revealed.

Серед доброякісних та злоякісних м'якотканинних пухлин черевної порожнини найпоширенішими вважаються лейоміоми та ліпосаркоми відповідно [7, 3]. Проте у травній трубці на першому місці за частотою виникнення серед мезенхімальних новоутворень є гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП), які можуть розвиватися також і екстрагастроінтестинально (менше 10% від загальної кількості) [5, 6]. Враховуючи наявність клінічних та морфологічних критеріїв подібності всіх вищезазначених новоутворень та принципово різних підходів до їх лікування та прогнозів життя необхідне проведення ретельної диференційної діагностики з використанням імуногістохімічного дослідження. Проте верифікацію діагнозу може ускладнювати наявність в одній пухлині зон з різними морфологічними варіантами та характером експресії одного й того ж імуногістохімічного маркера [2]. У статті доповідаємо приклад гастроінтестинальної стромальної пух-

лини заочеревинного простору з наявністю зон з різною морфологічною будовою та схожості з іншими мезенхімальними новоутвореннями (лейоміомою, ліпосаркомою).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До Діагностичного центру медичної академії (м. Дніпропетровськ) надійшов операційний матеріал пацієнта 66 років видаленої рецидивуючої гігантської пухлини заочеревинного простору. Вперше до лікаря хворий звернувся півтора роки тому зі скаргами на новоутворення, що візуально визначалось через шкіру передньої черевної стінки, загальну слабкість, втрату ваги. За даними комп'ютерної томограми (КТ): новоутворення заочеревинного простору розмірами 14,9x11,2x14,2см з чіткими рівними контурами та порожнинами розпаду, що щільно прилягає до лівої нирки. Після видалення пухлини встановлено заключний морфологічний діагноз мезенхімома. Через 5 місяців після проведеного оперативного лікування на КТ зліва

візуалізується новоутворення розміром 8,2x6,3x11,2 см з тонкою стінкою, що щільно прилягає до клубової кишки. Після другої операції гістологічна картина відповідає ліпосаркомі. Регіонарних та віддалених метастазів не виявлено. З метою верифікації морфологічного діагнозу матеріал рецидиву новоутворення було направлено на імуногістохімічне дослідження.

Під час морфологічного вивчення гістологічних препаратів, забарвлених за стандартною методикою (барвники – гематоксилін, еозин) було встановлено, що пухлина мала ознаки лейоміоми та ліпосаркоми. Тому до первинної панелі імуногістохімічних маркерів увійшли первинні антитіла віментин (клон Sp20, розведення (р.) 1:200), SMA (клон ab-1, р. 1:500), MSA Ab-4 (клон NHF-35, р.1:100) S100 Ab-1 (клон 4C4.9, р. 1:150), CD34 (клон ab-1, р. 1:500), CD117 (клон ab-1, р. 1:200), DOG1 (клон Sp21, р.1:100), Ki-67(клон sp6, р.1:150). Також ми відібрали 2 зразки з різною морфологічною будовою для оцінки наявності змін характеру експресії імуногістохімічних маркерів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

В одній пухлині можуть зустрічатися випадки з різною морфологічною будовою. В деяких полях зору досліджувана пухлина утворена округлими та дещо витягнутими клітинами, які

мають округло-видовжені ядра з рясною світлою цитоплазмою та організовані у групи та гнізда (рис. 1). Така гістологічна картина потрапляє під опис епітеліоїдного варіанту ГІСП. На користь злоякісності процесу в цьому випадку свідчать наявні 8-9 мітотичних фігур на 50 полів зору та помірно виражений поліморфізм, що аргументує проведення диференційної діагностики і з саркомама. Ядра гіперхромні з, переважно, конденсованим гранулярним хроматином, відрізняються одне від одного за формою та розміром, ядерця не виражені. Такі клітини нагадують ліпобласти, для яких характерно одне чи два округлих чи фестончатих, гіперхромних, розташованих по центру чи на периферії ядра та перевага ядерно-цитоплазматичного співвідношення в бік цитоплазми за рахунок наявності значної кількості внутрішньоклітинних крапель жиру. Проте для ліпосаркоми характерна наявність розсіяних поліморфних, часто багатоядерних, стромальних клітин («bizarre» клітин) серед різного ступеня виразності сполучнотканинних септ з гіперхромними веретеноподібними клітинами. Хоча для епітеліоїдного варіанту ГІСП також характерна наявність щільного колагену між пухлинними осередками. Ці дані не дозволяють гістологічно достовірно визначитись з діагнозом.

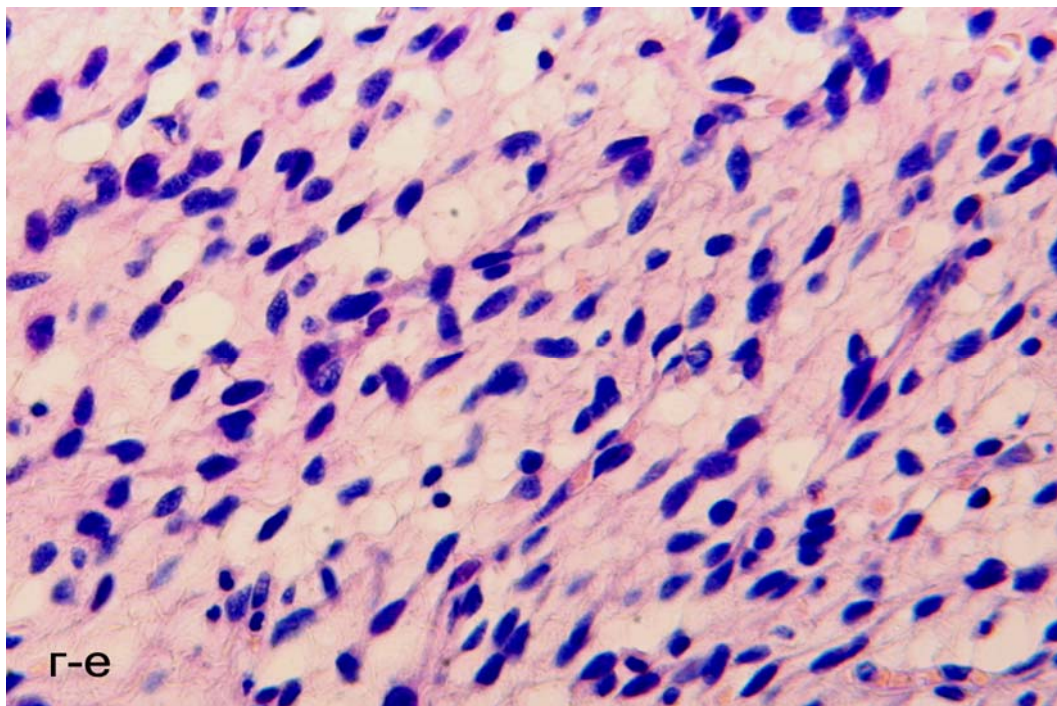


Рис. 1. ГІСП, епітеліоїдний варіант (клітини типу ліпобластів).
Забарвлення гематоксиліном Майєра, еозином, x400

Інші фрагменти досліджуваного новоутворення, що відповідають веретеноподібному варіанту ГІСП (рис. 2), мають схожі морфологічні ознаки з пухлинами гладком'язового походження: витягнуті клітини з рясною світло-забарвленою цитоплазмою та овоїдним центрально розташованим ядром, які утворюють пересічні пучки. Проте для лейоміом та лейоміосарком більш характерні клітини з видовженим ядром з тупим кінцем («blunt-ended») чи у формі сигари, тоді як у досліджуваному випадку

мають місце видовжені, переважно увігнуті з боків та загострені на кінцях ядра, що характерно для ГІСП. Для лейоміом та високодиференційованих сарком характерні довгі правильно орієнтовані пучки, що перехрещуються, переважно, під кутом 90°, тоді як пухлині клітини ГІСП утворюють короткі нечітко визначені в напрямленні завитки. Проте в такому випадку цей критерій свідчить у бік верифікації гладком'язової пухлини.

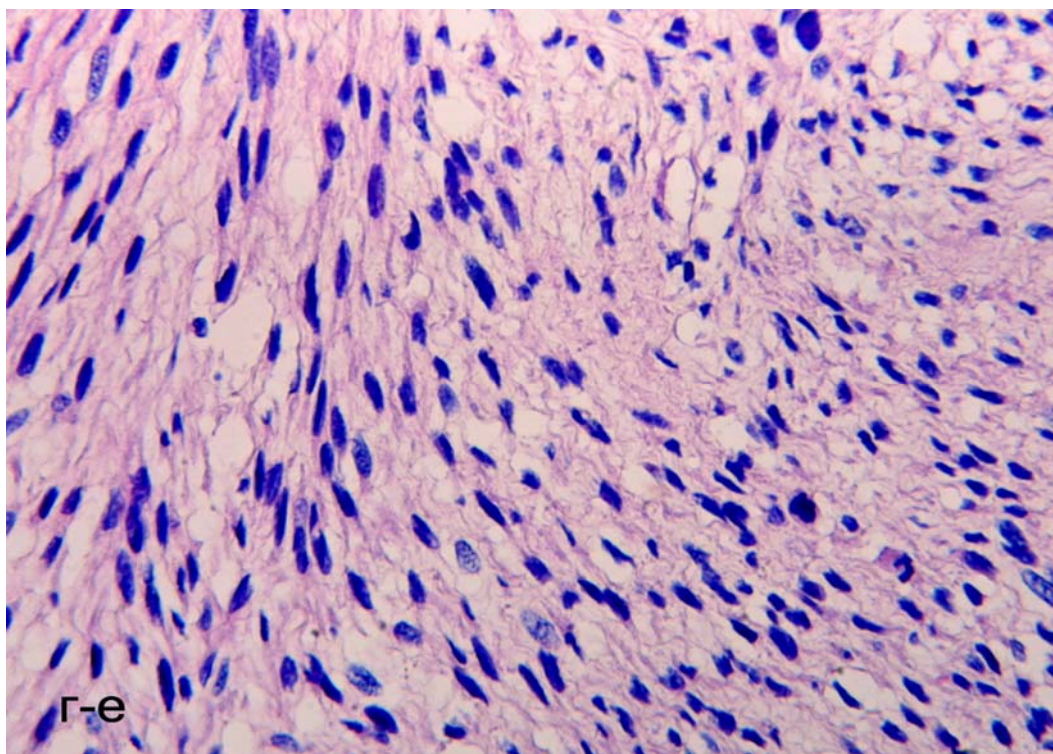


Рис. 2. ГІСП, веретеноподібний варіант з помірно вираженим поліморфізмом, фігурами мітозу. Забарвлення гематоксилином Майєра. еозином, x400

Також схожу мікроскопічну картину може мати дедиференційована ліпосаркома, що є найчастішою злоякісною мезенхімальною пухлиною заочеревинного простору серед веретеноподібних та плеоморфних сарком [8]. Хоча для цього типу новоутворень характерна наявність двох чітко відокремлених компонентів: високодиференційованої ліпосаркоми, утвореної з відносно зрілих одновакуольних адипоцитів різного розміру та форми, та злоякісного неліпогенного компоненту, утвореного веретеноподібними клітинами. Проте є випадки, коли ліпогенна частина пропускається, тому що не розцінюється як злоякісна. Щодо неліпогенного компоненту: він не має специфічного гістологічного диференціювання, та іноді може

експресувати маркер міофібробластичного походження – десмін. Морфологічну схожість з ГІСП виявляє наявність витягнутих клітин з овальним ядром, що формують структури, схожі на пучки та «завихрення», визначення невеликих вакуолей біля ядра. Проте останні є ознакою дегенеративних та атрофічних змін пухлинної клітини, а не наслідком етапів фіксації операційного матеріалу, що характерно для ГІСП.

Імуногістохімічна панель маркерів включала: віментин, CD117, CD34, DOG1, S100, α -SMA, MSA, Ki-67. Дослідженню підлягали два фрагменти новоутворення з різними морфологічними варіантами – веретеноподібним та епітеліоїдно-клітинним.

З первинним антитілом віментином отримана позитивна реакція – визначалось дифузне вираженого ступеня інтенсивності коричневе, переважно, мембранне забарвлення майже всіх пухлинних клітин, однакове у зразках з різними морфологічними варіантами будови новоутворення.

Реакція з маркером CD117 визначалась як позитивна за наявності дифузного низького та помірно вираженого цитоплазматичного та мем-

бранного забарвлення, а також реакцією «dot like» (гранулярне забарвлення цитоплазми, що визначає ендоплазматичний ретикулум) більшості пухлинних клітин (рис. 3). Залежно від гістологічного варіанту ступінь та вираженість забарвлення суттєво не змінювались. Наявність мембранного забарвлення вираженого ступеня інтенсивності дифузного характеру переважної більшості клітин в обох зразках маркером CD34 розцінювалась як позитивна реакція.

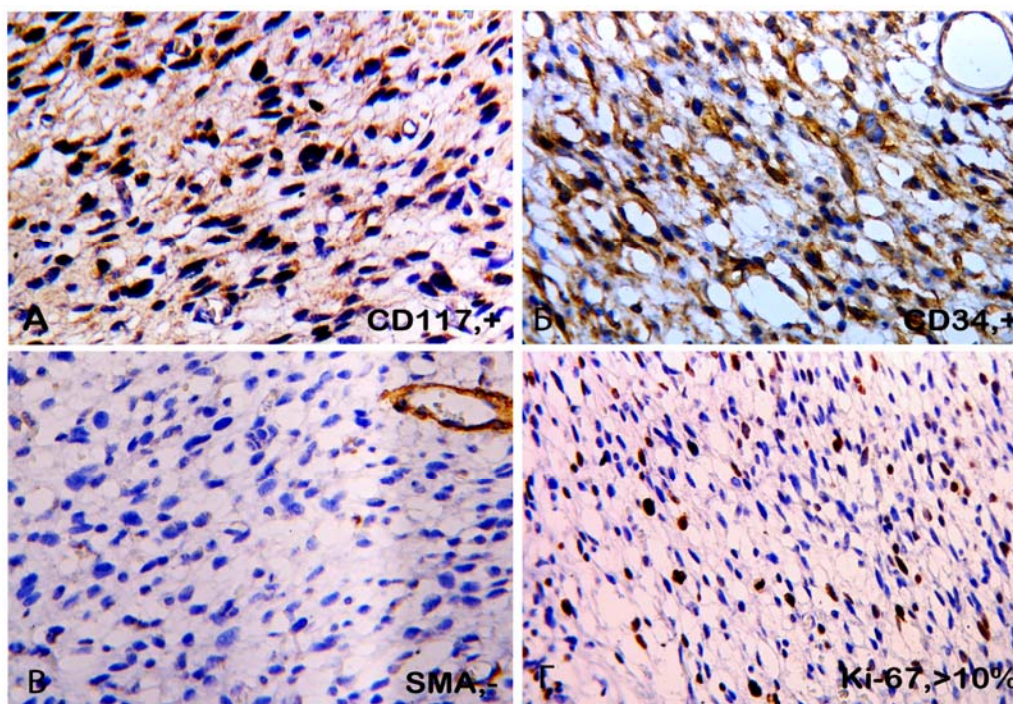


Рис. 3. ГІСП, епітеліоїдний варіант.

А. позитивна (+) дифузна цитоплазматична та мембранна реакція з маркером CD117.

Б. Вираженого ступеня коричневе мембранне та цитоплазматичне забарвлення – позитивна реакція з первинним антитілом CD34.

В. Відсутність забарвлення маркером SMA з внутрішнім контролем (позитивна реакція у стінці судини).

Г. Ядерне забарвлення понад 10 % пухлинних клітин маркером Ki-67

Антигенів до первинного антитіла DOG1 у досліджуваному новоутворенні не виявлено, про що свідчить відсутність коричневого забарвлення у всіх зразках пухлини. Це розцінювалось як негативна реакція. Також не визначалась експресія маркерів м'язового та нейроектодермального походження α -SMA, MSA та S100 відповідно в обох зразках новоутворення, що виключає походження пухлини з вищезазначених тканин, незважаючи на наявність схожих морфологічних ознак.

Коричнєве ядерне забарвлення, характерне для маркеру проліферативної активності Ki-67, виявлялось у 21% пухлинних клітин, що свідчить

про високу проліферативну активність (критерій оцінки: понад 10% забарвлених неопластичних клітин), що пояснює виникнення рецидиву в пацієнта [7].

Отриманий імунотип: позитивні реакції з маркерами віментином, CD117, CD34 та негативні - α -SMA, MSA та S100, відповідає ГІСП. Проте для більшості досліджуваних новоутворень характерна наявність позитивної реакції з маркером DOG1 [1], тоді як ми отримали негативну. Цей факт не виключає діагноз ГІСП, тому що близько 5% цих новоутворень не експресують DOG1 [4]. Враховуючи цей факт та особливості імунотипу, які підтверджують наявність

мутації гена C-Kit (позитивна реакція з маркером CD117) та виключають м'язове та нейроектодермальне походження, ми встановили діагноз ГІСП.

ВИСНОВКИ

Під час верифікації діагнозу ГІСП та аналізу отриманих імуногістохімічних реакцій було зроблено такі висновки:

1. Верифікація ГІСП супроводжується важким діагностичним пошуком та потребує проведення диференційної діагностики з великою кількістю м'якотканинних новоутворень.

2. Встановлення вищезазначеного діагнозу потребує використання комплексної оцінки клінічних, гістологічних та імуноморфологічних даних.

3. Залежно від зміни морфологічного варіанту в різних зонах ГІСП може мімікрувати пухлина гладком'язового та нейроектодермального диференціювання, проте імунофенотип у цій залежності суттєво не змінюється.

4. Виникнення рецидиву можна пояснити, спираючись на комплекс показників: гістологічних (поліморфізм, понад 5 мітозів у 50 полях зору) та імуноморфологічних (маркер Ki-67 забарвлює більше 10% клітин пухлини), а також припустити виникнення вторинного розповсюдження та/чи нового рецидиву.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours / C. Wang, M.S. Jin, Y.B. Zou, J.N. Gao [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N 9. – P. 1055-65.

2. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management / E. Fülöp, S. Marcu, D. Milutin [et al.] // *Romanian J. Morphology Embryology.* – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 319 – 326.

3. Fletcher C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors / C.D.M. Fletcher – 4th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2013. – 2167 p.

4. Miettinen M. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases / M. Miettinen, Z. F. Wang, J. Lasota // *Am. J. Surgical Pathology.* – 2009. – Vol. 33, N 9. – P. 1401-1408.

5. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites / M. Miettinen, J. Lasota // *Seminars Diagnostic Pathology.* – 2006. – Vol. 23, N 2. – P. 70 – 83.

6. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis / M. Miettinen, J. Lasota // *Arch. Pathol. Laboratory Medicine.* – 2006. – Vol. 130, N 10. – P. 1466–1478.

7. Odze R.D. Surgical pathology of GI tract, liver, biliary tract and pancreas / R.D. Odze, Goldblum J.R. – 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2015. – 1612 p.

8. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas / E. Fabre-Guillevin, J.M. Coindre, N. D. S. Sainthousen [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, N 12. – P. 2725 – 33.

9. World Health Organisation classificatoin of tumors. pathology and genetic of tumors of the digestive system / S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen, C. Capella [et al.]; editors S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. – Lyon: IARC Press, 2000. – 314 p.

REFERENCES

1. Wang C, Jin MS, Zou YB, Gao JN, Li XB, Peng F, Wang HY, Wu ZD, Wang YP, Duan XM. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(9):1055-65.

2. Fülöp E, Marcu S, Milutin D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50(3):319-326.

3. Fletcher CDM, author: Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013;2167.

4. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *The American journal of surgical pathology.* 2009;33(9):1401-8.

5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.

6. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2006;130(10):1466-78.

7. Odze RD, Goldblum JR, authors: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015;1067.

8. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Sainthousen NDS, et al. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer.* 2006;106(12):2725-2733.

9. Hamilton SR, Aaltonen LA World Health Organisation classificatoin of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000;314.

Стаття надійшла до редакції
19.05.2015

УДК 617.586:616.379–008.64–001.4–003.9-08:615.811

О.М. Бесєдін

РЕПАРАЦІЙНІ ЕФЕКТИ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ РАН У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР
відділення гнійно-септичної хірургії
(зав. – Ю.Ю. Малюк)
вул. Ближня, 31, 49000, Дніпропетровськ, Україна
МЕ «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC
Department of septic surgery
Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine
e-mail: bam-86@mail.ru

Ключові слова: вакуум- терапія ран, синдром діабетичної стопи
Key words: vacuum therapy, diabetic foot, treatment of wounds

Реферат. **Репарационные эффекты вакуум-терапии ран у больных синдромом диабетической стопы.** **Бесєдин А.М.** Вакуум-терапия (Vacuum-assisted closure, VAC) – один из методов комплексной терапии, применяемой для улучшения заживления как острых, так хронических ран у больных синдромом диабетической стопы. Благодаря широкому внедрению данной методики, уникальных клеточных, внеклеточных и общих эффектах от ее применения при лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, методика вакуум-терапии ран с успехом используется во многих хирургических отделениях Украины. Несмотря на разнообразие клинических эффектов VAC-терапии и появлением в отечественной и зарубежной литературе целого ряда публикаций, полностью физиологические основы данного метода не исследованы. Эффективность вакуум-терапии объясняют сокращением размеров раны, стабилизацией раневой среды (за счет удаления медиаторов воспаления и цитокинов), микродеформацией и ремоделированием клеточных рядов, уменьшением парараневого отека, снижением бактериальной обсемененности и т.д. В то же время непонятными остаются механизмы усиления кровотока при различной длительности применения VAC-терапии, влияние VAC-терапии на вторую фазу раневого процесса.

Abstract. **Reparation effects of vacuum wound therapy in patients with diabetic foot syndrome.** **Besedin A.M.** Vacuum Therapy (Vacuum-assisted closure, VAC) - a method of complex therapy which is used to improve the healing of both acute chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome. Due to widespread introduction of this technique, unique cell, extracellular and general effects of its use in the treatment of patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome, a technique of vacuum wound therapy has been successfully used in many surgical departments of Ukraine. Despite the diversity of the clinical effects of VAC-therapy and appearance of number of publications, in the domestic and foreign literature physiological basis of this method have not been studied completely. The effectiveness of vacuum therapy explain: the reduction of the size of the wound, the stabilization of the wound environment (due to the removal of inflammatory mediators and cytokines), microdeformation and remodeling of cell, rows reduction of edema, reduction of bacterial contamination, etc. At the same time, mechanisms of blood flow enhancement at different duration of VAC-therapy use, remain unclear its effect on the third phase of wound healing process as well.

Вакуум-терапія (VAC) ран при гнійно-некротичних ускладненнях синдрому діабетичної стопи (СДС) в Україні по праву посідає чільне місце в комплексному хірургічному лікуванні цього контингенту хворих [1, 3, 4, 8]. Невпинне зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) призводить до зростання кількості хворих з СДС та його гнійно-некротичними ускладненнями. Особливостями перебігу ранового процесу у хворих із гнійно-некротичними ускладненнями СДС є: мікро- та макросудинні ускладнення, зниження кількості факторів росту, бактеріальна контамінація із утворенням біоплівки, хронізація

ранового процесу, ферментативний дисбаланс у рані тощо. Ці особливості значно ускладнюють та здорожчують (за рахунок вартості перев'язувального матеріалу та тривалості лікування) лікування такого контингенту хворих [1, 2, 4]. Останнім часом у вітчизняній та зарубіжній літературі з'являються роботи, в яких автори вказують на різноманітні клінічні ефекти VAC-терапії. Проте, на думку деяких авторів, слід розподіляти їх на клітинні, позаклітинні, системні та негативні [4, 7, 9, 10]. Багато клінічних і різноманітних ефектів VAC-терапії знайшли наукове обґрунтування [6, 7, 11]. Але деякі

клітинні ефекти відображені у невеликій кількості публікацій, а негативним ефектам VAC-терапії у наукових дослідженнях, як правило, приділяється небагато уваги [1].

Метою нашого дослідження є покращення результатів лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС шляхом дослідження та оптимізації методики вакуум-терапії ран.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення мети нами був проведений аналіз результатів лікування 24 хворих із гнійними ускладненнями синдрому діабетичної стопи, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні гнійно-септичної хірургії КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР з 2012 по 2014рр. Серед хворих, що увійшли в дослідження, чоловіків було 9 (37,5%), жінок – 15 (62,5%). Середній вік хворих становив 57,5 року. Цукровий діабет 1 типу був у 7 пацієнтів (29%), цукровий діабет 2 типу в 17 (71%) хворих. Хворих із ішемічною формою СДС в дослідження не включали. У всіх 24 хворих була глибина ураження стопи- II-III ст. за класифікацією Wagner. У досліджуваних хворих була така структура оперативних втручань: розкриття тильної або підошової флегмони – у 5 (20,8%), ампутація одного або декількох пальців стіп – у 5 (20,8%), ампутація стопи за Шарпом - 3 (12,5%), хірургічна обробка рани – у 11 (54,9%).

Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи: основну – 13 (54,1%) та порівняння – 11 (45,9%). Основною метою лікування хворих в обох досліджуваних групах було підготувати рану до закриття або створити умови для загоєння рани вторинним натягом. Критеріями готовності рани до закриття вважали відсутність гіперемії та індурації навколишніх тканин, відсутність больових відчуттів у рані, відсутність бактеріального обсіменіння рани, виповнення більше ніж 50% поверхні рани грануляціями, наявність крайової епітелізації. Для досягнення поставленої мети у хворих основної групи після етапу хірургічного лікування використовували методику неперервної вакуум-терапії ран із середнім негативним тиском 120 мм рт. ст. У хворих групи порівняння поставлену мету досягали шляхом застосування так званої «стандартної терапії», що включала: щоденні зміни пов'язок, обробку рани антисептиками, застосування мазевих основ на водорозчинній основі відповідно до перебігу ранового процесу. Групи хворих не відрізнялись між собою за віком, рівнем глікемії, тривалістю цукрового діабету, тяжкістю та характером гнійно-некротичного ураження стопи.

Вакуумування рани здійснювали таким чином. В умовах операційної або спеціально обладнаної перев'язувальної після хірургічної обробки рани, безпосередньо на ранову поверхню уклали стерильну поролонову губку, змодельовану відповідно до розмірів ранової поверхні. Поролон застосовували із розмірами пор 1000 мікрометрів та товщиною 10 мм. Допускається перевищення розміру поролонової губки над розмірами рани до 5 мм. Для герметизації рани зверху поролону накладали стерильне високоадгезивне еластичне й прозоре покриття фірми "3М" (біооклюзив і тагодерм), що має клейкі властивості, і за своїм розміром перекриває рану по площі. Сформовану герметичну систему з'єднували із джерелом вакууму за допомогою поліхлорвінілової дренажної трубки. З'єднання із джерелом вакууму здійснювали шляхом підводження дренажної трубки безпосередньо у простір між поролоновою губкою та біооклюзивною плівкою. Припинення VAC-терапії проводилось відповідно до готовності рани до закриття. Середня тривалість використання однієї пов'язки коливалась від 1 до 3 діб. Вакуум створювали за допомогою стаціонарних або портативних апаратів вітчизняного виробництва, які забезпечували заданий стабільний негативний тиск у герметичних порожнинах від 50 мм рт. ст до 250 мм рт. ст. Усім хворим в обох досліджуваних групах проводилась комплексна терапія, корекція глікемії, іммобілізація за потреби та було проведено комплекс клініко-лабораторного дослідження згідно з локальними протоколами, які застосовуються у клініці. Налагодження вакуум-системи проводилось після хірургічної обробки гнійного вогнища або рани в ранньому післяопераційному періоді. Оцінку ефективності вакуум-терапії проводили на основі клінічних проявів перебігу ранового процесу, цитограм ранових відбитків, даних морфологічних досліджень. Нами використовувався цитологічний метод мазків-відбитків з ран, розроблений М.П. Покровським і М.С. Макаровим (1942) із розподілом цитограм на 6 типів за Б.М. Даценко (1995). Цитологічне дослідження проводили на 1 добу після операції, у подальшому кожні 3-4 дні протягом усього періоду лікування. Гістологічне дослідження проведено 6 хворим із кожної досліджуваної групи. Вивченню піддавалися біоптати краю ран, характер яких, на думку деяких авторів, багато в чому визначає активність загоєння. Забір матеріалу проводився до початку лікування і потім з інтервалом 2 тижні на тлі лікування.

Для морфологічних досліджень застосовували 10% нейтральний формалін, який забезпечує порівняно хорошу фіксацію шматочків тканин і окремих клітин. Основні етапи дослідження: фіксація нирок (час фіксації тканин – 1-5 діб); дегідратація (обезводнення об'єктів) і заливка в парафін; приготування зрізів товщиною 6-8 мкм; забарвлення препаратів гематоксиліном і еозинном, пікрофуксином за Ван-Гізон і за Маллорі-Слінченко для виявлення сполучної тканини, оскільки ці методики дають достатню картину дистрофічних або регенераторних процесів, дозволяючи судити про ефективність проведеного лікування. Гістологічні критерії запалення, регенерації та грануляційної тканини оцінювались за стандартними кількісними методиками.

Досліджували і фотографували зрізи під мікроскопом Zeiss "Primo Star", фотокамерою DCM 500.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою визначення середнього арифметичного значення (M) та його помилки (m). Достовірність різниці середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Позитивними ознаками перебігу ранового процесу у хворих обох досліджуваних груп вважали купірування гіперемії стопи, набряку стопи, зникнення параранової інфільтрації, зникнення больового синдрому, зменшення кількості ексудату, появу грануляцій та крайової епітелізації (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика клінічних ознак ранового процесу

Клінічні ознаки ранового процесу	Купірування ознак (M±m) Групи хвори х	
	основна (n=13)	порівняння (n=11)
Гіперемія стопи	6,2 ± 0,31	13,8 ± 0,69*
Набряку стопи	8,3 ± 0,41	14,3 ± 0,71*
Параранової інфільтрації	9,4 ± 0,47	17,2 ± 0,86*
Больового синдрому	7,3 ± 0,36	7,1 ± 0,35
Поява грануляцій	12,2 ± 0,61	20,4 ± 1,02*
Поява крайової епітелізації	14,1 ± 0,71	24,2 ± 1,21*

Примітка. * - показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

При аналізі результатів клінічних ознак перебігу ранового процесу в обох досліджуваних групах майже за всіма показниками виявлено статистично значущі відмінності (p>0,05). Виняток становить швидкість зниження больового синдрому, яка в основній групі склала 7,3±0,36, а в групі порівняння 7,1±0,35 доби відповідно, що може свідчити про майже однакову вираженість больових відчуттів у хворих в обох досліджуваних групах. Однак слід відзначити, що таку ознаку, як поява грануляцій, яка водночас є одним із критеріїв готовності рани до закриття, в групі порівняння спостерігали лише на 20,4±1,02 добу лікування, в той час як в основній групі вже на 12,2±0,61 добу відмічали позитивні зміни показника, що вивчався. При цьому зникнення параранової інфільтрації в групі порівняння спостерігалось на 17,2±0,86 добу, а в основній – на

9,4±0,47, це може вказувати на більш тривалий запальний процес у рані у хворих групи порівняння та протизапальні властивості вакуумування. Окрім цього поява крайової епітелізації, яка також є одним із критеріїв готовності рани до закриття, у хворих в групі порівняння спостерігалось на 24,2±1,21 добу, а в основній групі на 14,1±0,71 добу лікування, що має суттєве клінічне й економічне значення.

При аналізі результатів цитологічного дослідження перебіг ранового процесу в обох досліджуваних групах майже за всіма показниками виявлено статистично значущі відмінності (p>0,05) лише на третій і четвертій цитограмі. Тобто перші 3-4 доби лікування цитологічна картина у відбитках ран у хворих обох груп майже не відрізнялась.

Динамика цитологічної картини мазків-відбитків (M±m)

Показники	Основна група (n = 13)				Група порівняння (n = 11)			
	при надход- женні	через 3-4 доби	через 7-8 діб	через 10-12 діб	при надход- женні	через 3-4 доби	через 7-8 діб	через 10-12 діб
РДІ	0,13±0,07	0,41±0,02	1,6±0,08	1,9±0,1	0,14±0,076	0,21±0,01	0,35±0,01*	0,4±0,02*
Одноядерні клітини	3,1±0,16	4,2±0,22	6,85±0,37	8,2±0,44	2,9±0,15	3,35±0,18	4,4±0,23*	3,7±0,2*
Фібробласти	0,1±0,054	0,8±0,04	1,8±0,09	3,8±0,2	0,1±0,054	0,37±0,02	0,8±0,04*	0,8±0,04*
Гістіоцити	0,1±0,054	0,36±0,01	1,75±0,08	2,6±0,14	0,1±0,054	0,2±0,01	0,5±0,02*	0,7±0,03*
Епітеліальні клітини	0,1±0,054	0,15±0,08	1,8±0,09	2,6±0,14	0,1±0,054	0,17±0,09	0,3±0,01*	0,5±0,02*

Примітка: * - показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

При аналізі цитологічної картини майже у всіх хворих на першій цитограмі відмічався клітинний детрит, фібрин, позаклітинна та вільно лежача мікрофлора, дегенеративні форми нейтрофільних лейкоцитів з явищами каріопікнозу, гіперсегментації ядер, каріорексису, каріолізісу, тобто мав місце дегенеративно-запальний тип цитограми. Так, кількість одноядерних клітин у хворих групи порівняння на другій цитограмі становила 3,35±0,18, а у хворих основної групи 4,2±0,22, що може свідчити про більш оптимальний перебіг фази запалення. Кількість фібробластів на другій цитограмі у хворих групи порівняння становила 0,37±0,02, на третій цитограмі – 0,8±0,04, водночас у хворих основної групи ці показники становили – 0,8±0,04 та 1,8±0,09 відповідно. Схожа тенденція спостерігалась і в кількості гістіоцитів. Так, у хворих групи порівняння на другій цитограмі кількість гістіоцитів була 0,2±0,01 та 0,5±0,02, а у хворих основної групи 0,36±0,01 на другій цитограмі та 1,75±0,08 на третій. Показник кількості гістіоцитів майже у три рази у хворих основної групи перевищував такий у групі порівняння, при достовірності відмінностей між групами. Збільшення кількості фібробластів і гістіоцитів на тлі збільшення кількості одноядерних клітин визначало початкові етапи розвитку грануляційної тканини, що свідчить про більш швидкий перехід до фази регенерації у хворих основної групи.

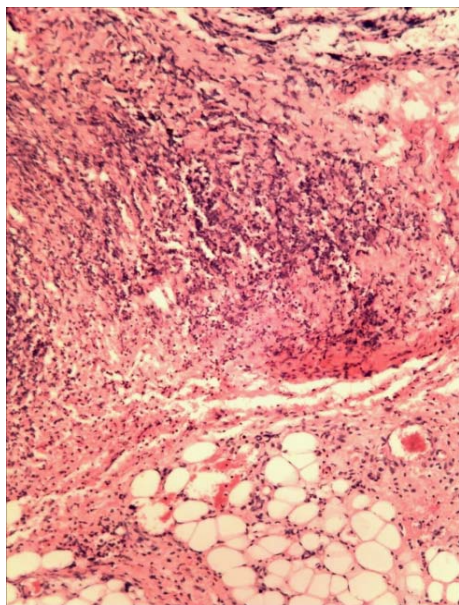
Таким чином, на другій цитограмі у більшості хворих спостерігали запально-регенераторний тип цитограми вже на 5 добу лікування. В обох досліджуваних групах суттєвих відмінностей на другій цитограмі не виявлено. Слід відзначити, що в 7 (53,8%) хворих основної групи на третій цитограмі наявність патогенної мікрофлори не спостерігалась. Тобто більшість цитограм у

хворих основної групи на 12 добу лікування належали до регенераторного та частина до регенераторно-запального типів (10%). Водночас у контрольній групі на третій цитограмі в 5 (41,6%) хворих спостерігалась наявність бактеріальної мікрофлори, що майже в 50% випадків розташовувалась позаклітинно. Найбільш суттєві відмінності в цитологічній картині мазків-відбитків між досліджуваними групами хворих спостерігались на четвертій цитограмі, тобто на 12 добу лікування. Так, регенераторно-дегенеративний індекс (РДІ) у хворих групи порівняння на четвертій цитограмі становив 0,4±0,02, а в основній групі 1,9±0,1. Позитивні зміни показника, що вивчався свідчать про перехід ранового процесу у фазу регенерації вже до 12 доби лікування у хворих основної групи. Кількість епітеліоцитів на четвертій цитограмі у хворих групи порівняння становила 0,5±0,02 та 2,6±0,14 в основній групі. Збільшення кількості епітеліальних клітин (переважно за рахунок молодого епітелію) у мазках-відбитках ран у хворих основної групи майже у 5 разів свідчить про більш виражені репараційні процеси в ранах, які вакуумуються. Аналізуючи картину цитограм в обох досліджуваних групах слід зазначити, що рановий процес у хворих групи порівняння характеризувався затяжним періодом очищення рани та, незважаючи на розвиток грануляційної тканини, в'ялою епітелізацією. Це свідчить про більш тривалий перебіг першої фази перебігу ранового процесу у хворих групи порівняння, ніж у хворих основної групи. Водночас симетричне збільшення кількості одноядерних клітин із гістіоцитами у відбитках ран хворих основної групи може свідчити про ймовірність пролонгації другої фази ранового процесу та хронізації ранового процесу. Про позитивний

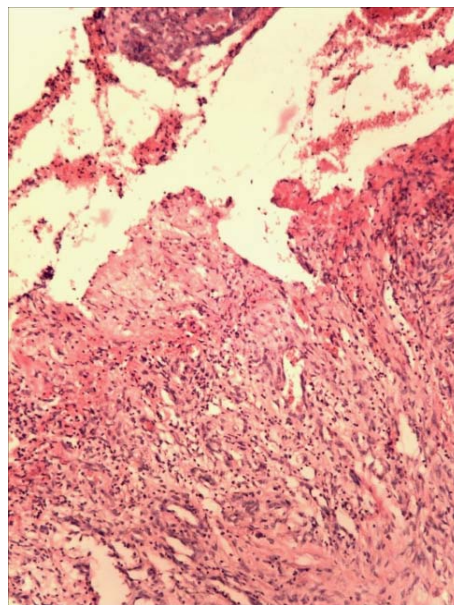
репараційно повноцінний перебіг ранового процесу можна говорити в разі поступового зниження кількості нейтрофілів зі збільшенням гістіоцитів. Зміни та взаємозв'язок кількості одноподібних клітин та гістіоцитів та подальше диференціювання цих клітин на фоні вакуумування рани є питанням подальшого вивчення.

При аналізі гістологічної картини у хворих обох досліджуваних груп суттєвих відмінностей у первинних біоптатах не виявлено. У краях рани відзначалися явища епітеліоматозної гіперплазії багатоплощового плоского зроговілого епітелію, в деяких випадках за типом псевдопухлинної гіперплазії. У дермі виявлялося огрубіння колагенових волокон, аж до гіалінозу, вогнищеві лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати навколо шкірних придатків і периваскулярні. У випадках, коли мало місце загострення запального процесу з гнійно-некротичними змінами, відзначалася десквамація епітелію з ерозією, оголенням сосочків дерми, які були набряклі, містили різко розширені капіляри з наявністю тромбів. Ранова поверхня була представлена некротичними,

гнійно-некротичними з домішкою фібрину масами, які займали більше 50% площі біоптатів. У випадках, коли мав місце колікваційний некроз, можна було виявити, чи розпадаються колагенові волокна на тлі мукоїдного набухання. У частині випадків відзначався коагуляційний некроз. На вторинних біоптатах у 2 (33%) хворих групи порівняння виявлено переважання альтеративних змін, які супроводжувалися вираженими склеротичними змінами і запальними ураженнями стінок судин з тромбозом, а так само запальні ураження нервових структур. Водночас у 4 (66%) хворих групи порівняння при вторинній біопсії виявлені ознаки деструкції грануляційної тканини у вигляді фібриноїдних та гіалінових тромбів у капілярах, тотальний або частковий фібриноїдний некроз капілярів. Це пояснює формування вторинних некрозів у рані на тлі лікування. Також у хворих групи порівняння в грануляційній тканині спостерігалось формування гранульомоподібних структур з наявністю гігантських багатоядерних клітин, що нагадували чужорідні тіла (рис. 1).



а)

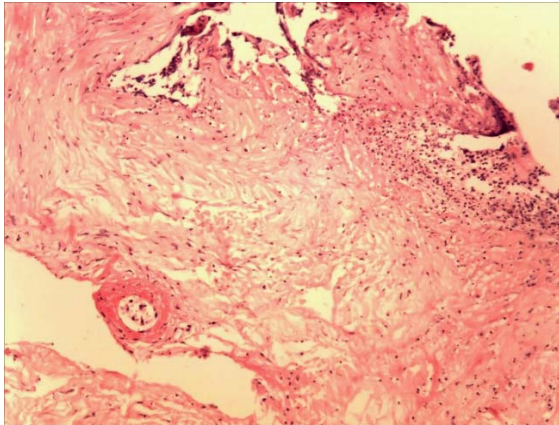


б)

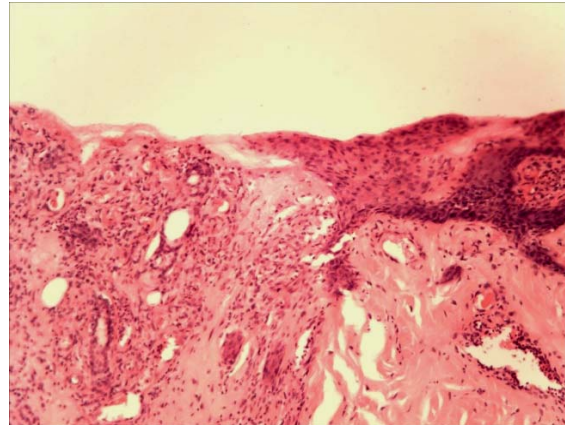
Рис. 1. Динаміка ранового процесу у хворого групи порівняння
а) Вихідна картина. б) На 14-у добу. $\times 100$.
Забарвлення гематоксилином і еозином

При аналізі гістологічної картини біоптатів ран хворих основної групи у 6 (100%) хворих виявлено покращення якості кровообігу грануляційної тканини. У біоптатах домінувала молада грануляційна тканина з великою кількістю

тонкостінних судин та активних фібробластів з великими ядрами. Також у біоптатах у 4 (66%) хворих спостерігалась відсутність лейкоцитарної інфільтрації грануляційної тканини (рис. 2).



а)



б)

**Рис. 2. Динаміка ранового процесу у хворого основної групи
а) Вихідна картина б) На 14-у добу × 100.
Забарвлення гематоксилином і еозином**

Також у 3 (50%) вторинних біоптатах ран хворих основної групи відмічена проліферація судин капілярного типу з одномоментним наростанням епітеліоцитів на грануляційну тканину.

Середня тривалість вакуумування рани, а, відповідно, готовність рани до закриття або наявність чіткої тенденції до загоєння рани вторинним натягом у хворих основної групи становила 10 діб, а в групі порівняння – 18 діб.

ПІДСУМОК

Таким чином, при цукровому діабеті відзначається уповільнене протягом всіх фаз ранового процесу: пролонгація запальних реакцій,

збільшення термінів утворення грануляційної тканини і формування рубця. В основі таких відхилень, без сумніву, лежать патогенетичні механізми, що уповільнюють загоєння ранового дефекту головним чином через мікроциркуляторні розлади і порушення енергообміну. VАС-терапія скорочує строки переходу ранового процесу із фази запалення у фазу регенерації, знижує кількість хворобливих перев'язок та дозволяє швидше підготувати рану до закриття. VАС-терапія може бути рекомендована до застосування як метод вибору в комплексному лікуванні хворих із гнійно-некротичними ускладненнями при невропатичних та змішаних формах СДС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вакуум-інстиляційна терапія у хворих синдромом діабетичної стопи / О.М. Бесєдін, Ю.Ю. Малюк, Л.І. Карпенко [та ін.] // Клініч. хірургія. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 8-10.
2. Вакуум-терапія в ліченні ран и раневой инфекции / В.Н. Оболенский, А.Ю. Семенистый, В.Г. Никитин [и др.] // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 17 (381). – С. 1064-1072.
3. Василюк С.М. Хірургічне лікування інфікованих виразок у хворих із синдромом діабетичної стопи / С.М. Василюк, С.А. Кривець // Укр. журнал хірургії. – 2013. – Т. 1, № 20. – С. 20-24.
4. Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с невропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / Е.Л. Зайцева, Л.П. Доронина, Р.В. Молчков [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 113-121.
5. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин // Санкт-Петербург: ООО Изд-во ФОЛИАНТ, 2003. – С. 432.
6. Зайцева Е.Л. Вакуум-терапія в ліченні хронических ран / Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 45-49.
7. Зайцева Е.Л. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом / Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 57-62.
8. Лечение гнойной раны с использованием вакуума / А.Б. Кутовой, С.О. Косильников, С.А. Тарнопольский [и др.] // Клінічна хірургія. – 2011. – № 6. – С. 59-61.

9. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds / G. Andros, D. Armstrong, C. Attinger [et al.] // *Vasc. Dis. Manage.* – 2006. – Suppl.1. – P.1-32.

10. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy / F. Bassetto, L. Lancerotto,

R. Salmaso [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 91-99.

11. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration / T. Dinh, F. Tecilazich, A. Kafanas [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61, N 11. – P. 2937-2947.

REFERENCES

1. Besedin OM, Malyk YY, Karpenko LI, Sotnikov SV, Jwanski LV, Pundik GM. [Vacuum instillation therapy in patients with diabetic foot syndrome]. *Clinical Surgery.* 2014;11(3):8-10. Ukrainian.

2. Obolensky VN, Semenistiy AY, Nikitin VG, Sychev D. [Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infections]. *Russian medical journal.* 2010;17(381):1064-72. Russian.

3. Vasylyuk SM, Krymets SA. [Surgical treatment of infected ulcers in patients with diabetic foot syndrome]. *Ukrainian journal of surgery.* 2013;1(20):20-24. Ukrainian.

4. Zaitseva EL, Doronina LP, Silent RV, Voronkov IA, Mitish VA, Tokmakova AY. [Influence of negative pressure therapy on reparative processes in the soft tissues of the lower extremities in patients with neuropathic and neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Diabetes.* 2014;3:113-21. Russian.

5. Zaitsev VM, Lifyandsky VG, Marinkin VI. [Applied Medical Statistics] "Publishing House of the FOLIO". 2003;432. Russian.

6. Zaitseva EL, Tokmakova AY. [Vacuum therapy in the treatment of chronic wounds]. *Diabetes.* 2012;3:45-49. Russian.

7. Zaitseva EL, Tokmakova AY. [The role of growth factors and cytokines in the reparative processes in the soft tissues in patients with diabetes mellitus]. *Diabetes.* 2014;(1):57-62. Russian.

8. Kutovoy AB, Kosulnykov SO, Tarnopolsky SA, Karpenko SI Kravchenko KV. [Treatment of purulent wounds with vacuum]. *Clinical Surgery.* 2011;6:59-61. Russian.

9. Andros G, Armstrong D, Attinger C, et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. *Vasc.Dis.Manage.* 2006;1:1-32.

10. Bassetto F, Lancerotto L, Salmaso R, Pandis L, Pajardi G, Schiavon M, et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2012;65(1):91-99.

11. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes.* 2012;61(11):2937-47.

Стаття надійшла до редакції
19.05.2015



В.А. Василенко

ЗМІНИ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА КАРДІОРЕНАЛЬНИМ АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Кривий Ріг, 50000, Дніпропетровська область, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Кругууі Rih, 50000, Dnipropetrovsk region, Ukraine
e-mail: vvasilenko@mail.ru*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду лівого шлуночка, ремоделювання, ехокардіографія*

Key words: *chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, remodeling, echocardiography*

Реферат. Изменения систолической функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и кардиоренальным анемическим синдромом. **Василенко В.А.** Особенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц пожилого возраста является то, что с увеличением возраста больных значительно повышается распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при этом такие больные составляют почти половину от общего количества больных с СН. Кардиоренальный анемический синдром (КРАС) ассоциируется с повышенным риском смертности пациентов с ХСН. Влияние КРАС на структурно-функциональное состояние сердца у таких больных изучено недостаточно. Обследовано 103 пациента с ХСН II-IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ (>45%) и КРАС (гемоглобин <120 г/л и СКФ <60мл/мин/1,73м² (MDRD)). Установлено, что на фоне прогрессирования анемии и диастолической дисфункции ЛЖ отмечается формирование концентрической гипертрофии ЛЖ, что сопровождается ухудшением систолической функции ЛЖ, а именно увеличением конечно-систолического объема ЛЖ и уменьшением степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ.

Abstract. Changes in left ventricular systolic function in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and cardiorenal anemic syndrome. **Vasylenko V.A.** The feature of chronic heart failure (CHF) in elderly people is increasing incidence of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) which is associated with age. Such patients account for almost half of the total number of patients with heart failure. Cardiorenal syndrome (CRS) is associated with an increased risk of mortality in patients with CHF. The impact of CRS on the structural and functional condition of the heart in these patients is studied insufficiently. The study involved 103 patients with CHF II-IV NYHA with preserved LVEF (>45%) and CRS (hemoglobin <120 g/l and <GFR 60 mL/min/1.73m² (MDRD)). It is established that during progression of anemia and diastolic dysfunction development of concentric hypertrophy is observed, it is accompanied by deterioration of LV systolic function, namely by the increase of end-systolic volume and decrease in the degree of LV fractional shortening size.

На теперішній час визначено, що поширеність ХСН значно збільшується з віком [4, 8]. Суттєвою особливістю ХСН в осіб похилого віку є те, що зі збільшенням віку хворих значно підвищується поширеність ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), при цьому такі хворі складають майже половину від загальної кількості хворих з СН [3, 4, 6, 9, 11]. Чи є СН зі збереженою ФВ ЛШ однією зі стадій розвитку систолічної СН або є самостійним захворюванням – на теперішній час достеменно не відомо [7].

Мета роботи – вивчити стан систолічної функції ЛШ у хворих з ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та кардіо-

ренальним анемічним синдромом (КРАС) залежно від виразності діастолічних порушень, типу ремоделювання лівого шлуночка та рівня гемоглобіну крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 103 хворих (67 жінок та 36 чоловіків) на ХСН I-ІІБ стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка) II-IV функціонального класу по NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та АС (рівень гемоглобіну <120 г/л), які перебували на стаціонарному лікуванні. Середній вік хворих становив 68,3±3,18 року. Середня тривалість захворювання від появи перших симптомів ХСН у хворих

досліджуваної групи становила $7,81 \pm 3,93$ року. У жінок вона становила $7,1 \pm 2,52$ року, у чоловіків – $8,36 \pm 3,1$ року. У всіх хворих була діагностована ішемічна хвороба серця (ІХС): стабільна стенокардія напруження I-III ф.к. (за Канадською класифікацією). У 57 (55,3%) хворих діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ): у 40 (70,2%) хворих II стадії, у 17 (29,8%) – III стадії.

Групу порівняння склали 37 хворих похилого віку (18 чоловіків та 19 жінок) з ХСН зі збереженою ФВ без КРАС. Середній вік хворих становив $69,1 \pm 2,34$ року. У контрольну групу увійшли 30 пацієнтів (11 чоловіків і 19 жінок) віком $68,2 \pm 4,37$ року без ознак ХСН, анемії та бронхолегеневої патології.

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двомірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті "PHILIPS-HDI 1500". Визначали діаметр лівого передсердя (ЛП, мм), кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцево-систолічний розмір (КСР, в мм) і об'єм (КСО, в мл), кінцево-діастолічний (КДО, в мл), індекси КСО та КДО (в $\text{мл}/\text{м}^2$) та ступінь вкорочення передньо-заднього розміру ($\% \Delta S$) ЛШ. За різницею між КДО і КСО визначали ударний об'єм (УО) ЛШ. За відношенням УО до КДО розраховували ФВ ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ). Розраховували відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ: $\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР}$. Виділяли нормальну геометрію ЛШ – значення ММ ЛШ, у межах референтних значень, $\text{ВТС} < 0,45\%$; концентричне ремоделювання ЛШ – ММ ЛШ не збільшена, $\text{ВТС} \geq 0,45$; ексцентричну гіпертрофію – ММ ЛШ збільшена, $\text{ВТС} < 0,45$ та концентричну гіпертрофію ЛШ – ММ ЛШ збільшена, $\text{ВТС} \geq 0,45$ [10].

При проведенні доплер-ЕхоКГ вивчали діастолічну функцію лівого шлуночка: оцінювали мах швидкість кровотоку у фазу швидкого наповнення Е (см/с), мах швидкість потоку в систолу передсердя А (см/с), співвідношення Е/А (ум. од), час ізвольомічного розслаблення міокарда IVRT (мс), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DT (мс). Розраховували кінцево-діастолічний тиск у ЛШ (КДТ ЛШ).

ХСН зі збереженою систолічною функцією, згідно з рекомендаціями верифікували при ФВ ЛШ $> 45\%$ без значної дилатації ЛШ та за умови наявності проявів ХСН [4]. Для оцінки діастолічного наповнення ЛШ у хворих використовували вікові доплер-ехокардіографічні показники [2].

Кардіоренальний анемічний синдром визначали при ШКФ менше за $60 \text{ мл}/\text{хв.}/1,73\text{м}^2$ (MDRD) та рівень гемоглобіну (Hb) $120 \text{ г}/\text{л}$, що з'явилися щонайменше через 3 роки після клінічної маніфестації ХСН [1, 5]. Отримані дані опрацьовані статистично із застосуванням традиційних математичних методів параметричної варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників, що характеризують порожнини ЛШ у хворих з ХСН та проявами КРАС, показав (табл. 1), що КДР ЛШ мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими, що не мають КРАС. КДР ЛШ у пацієнтів з ХСН та КРАС збільшувався в міру зменшення концентрації гемоглобіну в сироватці крові. Цей показник був достовірно більшим у пацієнтів, рівень Hb яких був $< 100 \text{ г}/\text{л}$ порівняно з контрольною групою (на 10,4%, $p < 0,05$) та мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими з ХСН та нормальним рівнем Hb.

Таблиця 1

Розміри та об'єми ЛШ у хворих похилого віку з ХСН

Показник	Величина показника (M±m)			
	контрольна група (n=30)	група порівняння (n=37)	хворі з ХСН та КРАС (n=103)	
			Hb 100-120 г/л (n=54)	Hb < 100 г/л (n=49)
КДР ЛШ, мм	48,2±1,8	50,1±2,02	51,3±3,1*	53,8±2,1*
КСР ЛШ, мм	31,1±1,5	33,4±2,8	35,1±1,5*	36,2±1,9*
КДО, мл	108,57±6,2	118,5±5,8	125,5±5,4*	140,3±7,2*†
КСО, мл	37,91±2,1	44,3±3,4	50,8±4,2*	55,5±6,1*†

Примітки: * - достовірно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); † - достовірно порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Аналіз показника КСР ЛШ показав, що у пацієнтів з ХСН та КРАС цей показник мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими групи порівняння. У пацієнтів з концентрацією Нб 100-120 г/л істотно не відрізнявся від показника групи порівняння та був достовірно ($p < 0,05$) більшим відносно показника контрольної групи. У хворих з рівнем Нб менше 100 г/л була зареєстрована найбільша величина КСР ЛШ. Вона перевищувала значення цього показника групи контролю на 14,1% та на 7,8% у хворих ХСН без КРАС.

З наведених у таблиці 1 даних видно, що КДО ЛШ у пацієнтів з ХСН та КРАС значно збільшувався порівняно з хворими, рівень Нб яких знаходився в межах референтних значень. У пацієнтів з ХСН та помірно вираженим КРАС КДО ЛШ на 13,5% був більшим порівняно з контрольною групою та мав тенденцію до збільшення відносно хворих з ХСН без анемічного синдрому. Найбільший КДО ЛШ був зареєстрований у пацієнтів з рівнем Нб менше 100 г/л. Він перевищував аналогічний показник контрольної групи на 22,6% та на 15,5% у хворих ХСН без анемії. Ця різниця даних статистично достовірна порівняно з хворими контрольної групи ($p < 0,002$) та групи порівняння ($p < 0,02$). Але порівняно з хворими з ХСН та рівнем Нб 100-120 г/л цей показник збільшувався недостовірно.

Аналогічні зміни ми спостерігали при аналізі КСО ЛШ. Він також збільшувався у хворих похилого віку з ХСН незалежно від наявності КРАС. Але у хворих з помірно вираженою анемією він був достовірно більшим ($p < 0,01$)

порівняно з обстеженими контрольної групи та мав тенденцію до збільшення відносно групи порівняння. Так, відносно контрольної групи та групи порівняння він збільшився на 25,4% та на 12,8% відповідно. У хворих з ХСН та рівнем Нб менше 100 г/л мав місце найбільший КСО ЛШ, який достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник в обстеженого контингенту без ХСН на 31,7% та на 20,2% – у групі порівняння. Відносно хворих з ХСН та рівнем Нб 100-120 г/л цей показник мав лише тенденцію до збільшення.

Таким чином, у хворих похилого віку з ХСН та КРАС ми виявили помірну дилатацію ЛШ з переважним збільшенням КСО ЛШ по мірі збільшення виразності анемії. Виявлене випереджає збільшення КСО ЛШ відносно КДО ЛШ свідчить про погіршення систолічної функції.

З наведених у таблиці 2 даних видно, що ФВ ЛШ залишається збереженою у хворих похилого віку з ХСН незалежно від наявності або відсутності проявів КРАС, але при цьому має місце тенденція до зменшення ступеня вкорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка в систолу. Збереження скорочувальної функції, незважаючи на збільшення об'ємів ЛШ, свідчить про компенсацію скорочувальної функції. Виявлене деяке збільшення УО ЛШ у хворих похилого віку з ХСН та КРАС, зумовлене балансом скорочувальної спроможності серця і венозного вертання, що найбільш виразно простежується при зменшенні концентрації Нб < 100 г/л.

Таблиця 2

Показники систолічної функції ЛШ (М ± m)

	ФВ, (%)	%ΔS, (%)	УО, (мл)
Контрольна група (n=30)	65,07±2,2	36,78±2,3	71,2±3,4
Група порівняння (n=37)	63,89±3,2	34,7±3,4	72,8±2,6
Хворі з рівнем Нб 100-120 г/л (n=54)	61,1±2,4	33,8±2,41	74,1±2,1
Хворі з рівнем Нб < 100 г/л (n=49)	60,3±2,2*	32,7±2,6*	79,9±3,7*

Примітка. * - достовірно порівняно з контрольною групою.

Результати статистичної обробки (табл. 3.) показали, що ТЗС ЛШ у хворих основної групи з рівнем Нб 100-120 г/л була достовірно ($p < 0,001$) більшою від ТЗС ЛШ у контрольній групі та мала тенденцію до збільшення порівняно з групою порівняння. У хворих з рівнем Нб < 100 г/л ТЗС ЛШ була найбільшою та достовірно ($p < 0,001$) відрізнялась від аналогічного показника в решти

обстежених як контрольної групи, так і у хворих з ХСН без КРАС.

ТМШП у хворих з ХСН та проявами КРАС була достовірно ($p < 0,05$) більшою відносно контрольної групи та групи порівняння. При цьому ТМШП у хворих з Нб < 100 г/л була на 27,2% більшою, ніж у хворих без ХСН та на 8,5% більшою, ніж у хворих з ХСН без КРАС.

Показники маси міокарда ЛШ у хворих похилого віку

Показник	Величина показника (M±m)			
	контрольна група (n=30)	група порівняння (n=37)	хворі з ХСН та КРАС (n=103)	
			НЬ 100-120 г/л (n=54)	НЬ 80-100 г/л (n=49)
ТМШШ, см	0,86±0,01	1,08±0,02*	1,09±0,01*	1,2±0,01*†‡
ТЗС ЛШ, см	1,05±0,03	1,2±0,02*	1,22±0,02*	1,3±0,01*†‡
ММ ЛШ, г	145,16±8,3	243,2±7,9*	279,4±8,4*†	334,5±6,4*†‡
ВТС, ум. од.	0,39±0,01	0,46±0,01*	0,46±0,01*	0,47±0,01*

Примітки: * - достовірно порівняно з контрольною групою (p<0,05); † - достовірно порівняно з групою порівняння (p<0,05); ‡ - достовірно порівняно з хворими з ХСН та НЬ 100-120 г/л (p<0,05).

Таким чином, проведений нами аналіз цих показників виявив потовщення стінок ЛШ з максимальною ураженістю у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ вираженим КРАС.

У хворих похилого віку з ХСН та за відсутності анемії ММ ЛШ на 40,1% перевищувала аналогічний показник у контрольній групі. За наявності КРАС у хворих похилого віку з ХСН спостерігалось достовірне збільшення ММ ЛШ. Так, у хворих з НЬ 100-120 г/л ММ ЛШ в середньому на 12,9% (p<0,01) була більшою, ніж у групі порівняння. У групі хворих з НЬ<100 г/л перевищення ММ ЛШ відносно контрольної групи і групи порівняння становило 123,5% та

33,3% відповідно. Був встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем НЬ та ММ ЛШ. Найбільш вираженим він був у хворих похилого віку з ХСН та рівнем НЬ<100 г/л і становив r=-0,91 (p<0,01), тоді як у групі з НЬ 100-120 г/л – r=-0,64 (p<0,05).

Таким чином, аналіз ММ ЛШ у хворих з ХСН показав, що у всіх хворих мала місце гіпертрофія ЛШ. Наявність КРАС сприяла прогресивному збільшенню цього показника.

Був проведений аналіз змін геометрії ЛШ залежно від наявності супутньої АГ та виразності АС.

Таблиця 4

Показники маси міокарда ЛШ залежно від наявності АГ

		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ММ ЛШ, г	ВТС, ум. од.
Група порівняння (n=37)	ІХС (n=17)	124,4±7,1	74,7±3,5	224,4±8,6	0,43±0,01
	ІХС+АГ (n=20)	153,3±6,2*	84,5±4,3*	305,1±8,4*	0,47±0,01*
ХСН з НЬ 100 - 120 г/л (n=54)	ІХС (n=24)	126,5±6,8	72,2±3,9	253,4±8,1	0,46±0,01
	ІХС+АГ (n=30)	158,4±7,2*	92,8±4,6*	322,6±7,7*	0,47±0,01
ХСН з НЬ 80-100 г/л (n=49)	ІХС (n=22)	127,9±6,8	73,3±3,1	308,2±7,9	0,46±0,01
	ІХС+АГ (n=27)	161,6±6,5*	94,4±4,8*	384,7±8,1*	0,48±0,01

Примітка. * - достовірно порівняно з хворими без АГ (p<0,05).

При наявності супутньої АГ спостерігались достовірно більші показники систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) порівняно з хворими, в яких не було виявлена АГ незалежно від наявності чи виразності анемії.

Аналогічний зв'язок спостерігався при порівнянні ММ ЛШ.

З наведених у таблиці 4 даних видно, що у хворих похилого віку з ХСН та проявами КРАС при наявності АГ показники маси міокарда ЛШ

були достовірно більшими порівняно з хворими без АГ в усіх групах. Це свідчить про негативний вплив супутньої АГ і більш високих показників системного АТ на формування концентричного типу ремоделювання міокарда ЛШ у хворих похилого віку з ХСН без проявів КРАС. У той же час, при наявності КРАС такий негативний вплив гіпертензії нівелюється і в таких хворих ремоделювання ЛШ у подальшому проходить за типом концентричної ГЛШ.

Виразність ГЛШ та характер виявленого ремоделювання ЛШ певною мірою впливають на порушення діастолічної функції [2]. Зважаючи на це, ми проаналізували стан діастолічної функції хворих похилого віку з ХСН та проявами КРАС.

У пацієнтів групи порівняння, які мали клінічні ознаки ХСН та нормальний рівень гемоглобіну, зміни діастолічної функції ЛШ охоплювали як швидкісні, так і часові параметри діастолі (табл. 5.).

А саме, суттєво збільшувався час ізвольо-мічного розслаблення ЛШ (на 32,2%, $p < 0,05$) та

час сповільнення раннього діастолічного наповнення (на 14,6%, $p > 0,05$), що поряд з відносним збільшенням розмірів ЛП, зменшенням на 33,3% ($p < 0,05$) відношення Е/А та нормальним кінцево-діастолічним тиском ЛШ свідчить про формування діастолічної дисфункції за типом порушеної релаксації. Результати аналізу вказують на те, що у хворих з рівнем Нь 100-120 г/л переважала діастолічна дисфункція за типом сповільненої релаксації. Це проявлялося тенденцією до зменшення швидкості хвилі Е та збільшення швидкості хвилі А порівняно з хворими ХСН без анемічного синдрому. Відношення Е/А залишалось < 1 . При цьому IVRT зменшувалося, що свідчить про збільшення тиску в ЛП. DT був значно збільшений порівняно з контрольною групою та групою порівняння. КДТ ЛШ у хворих цієї групи достовірно перевищував КДТ ЛШ у хворих без КРАС на 30,8% ($p < 0,002$) та контрольної групи на 34,1% ($p < 0,01$).

Таблиця 5

Основні показники діастолічної функції ЛШ

Показник	Величина показника (М±m)			
	контрольна група (n=30)	група порівняння (n=37)	хворі з ХСН та КРАС (n=103)	
			Нь 100-120 г/л (n=54)	Нь 80-100 г/л (n=49)
ЧСС, уд/хв	69,3±5,6	79,2±6,8	81,1±4,8	83,4±5,4
ФВ, %	65,07±2,2	63,89±3,2	61,1±2,4	60,3±2,2
ЛП, мм	33,4±2,2	36,8±3,1	39,4±2,8*	44,8±2,6*†‡
Е, см/с	67,2±2,2	62,4±2,5	58,3±2,26*	79,3±2,24*†‡
А, см/с	69,3±2,3	81,5±1,3	79,4±1,09*	37,4±2,14*†‡
Е/А	0,96±0,02	0,72±0,05	0,74±0,05*	2,09±0,02*†‡
DT, мс	247,3±13,5	283,1±5,7	224,4±7,7*†	149,1±5,1*†‡
IVRT, мс	73,6±11,4	97,3±3,4	112,4±3,3*	65,3±2,6*†‡
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	6,2±0,4	6,5±0,6	9,4±0,9*†	15,4±1,1*†‡

Примітки: * - достовірно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); † - достовірно порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$); ‡ - достовірно порівняно з хворими з ХСН та Нь 100-120 г/л ($p < 0,05$).

У хворих похилого віку з ХСН та рівнем Нь < 100 г/л мало місце подальше зниження податливості та підвищення жорсткості міокарда ЛШ, що супроводжувалось достовірним збільшенням КДТ ЛШ. Слід зазначити, що в частини хворих цієї групи (18,37%) була зареєстрована діастолічна дисфункція за рестриктивним типом. Це виявлялося у значному підвищенні швидкості хвилі Е, збільшенні відношення Е/А (> 2) та зменшенні IVRT < 70 мс. Розміри ЛП достовірно

перевищували цей показник у групі порівняння та в контрольній групі.

У хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ виявлено формування діастолічної дисфункції за типом сповільнення релаксації ЛШ. Це може бути пояснено тим, що у цих хворих має місце поєднання як вікових змін міокарда, так і змін характерних для ремоделювання міокарда на фоні розвитку та прогресування ХСН за умови збереження ФВ ЛШ. Ремоделювання

міокарда виявлялося переважно концентричною ГЛШ, що вірогідно пов'язано з поєднанням ІХС та АГ в обстежених хворих.

При ускладненні ХСН анемією у хворих похилого віку характер ремоделювання змінюється. У хворих з помірно вираженою анемією спостерігається переважне формування діастолічної дисфункції за типом псевдонормалізації. При подальшому зменшенні рівня Нв < 100 г/л виявлена тенденція до формування рестриктивного типу діастолічної дисфункції. Це свідчить про зрив компенсаторних механізмів під впливом КРАС на тлі ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. Концентрична ГЛШ, прогресуванню якої сприяє приєднання КРАС у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ, незалежно від наявності або відсутності АГ, є головною причиною в прогресуванні діастолічної СН.

На етапах прогресування ХСН у таких хворих спостерігаються певні зміни показників систолічної функції ЛШ, які свідчать про поступовий розвиток систолічної дисфункції при збереженні достатньої ФВ ЛШ. Серед таких показників можна виділити зменшення КСО ЛШ та %ΔS,

що формуються на тлі збільшення ММ ЛШ з формуванням концентричної ГЛШ.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка показників систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН з проявами КРАС зі збереженою ФВ ЛШ тісно пов'язана з декількома чинниками, а саме: виразністю анемії, прогресуванням діастолічної дисфункції ЛШ та формуванням концентричного ремоделювання ЛШ, які найбільш виразні при зниженні рівня Нв менше 100г/л.

2. Встановлено, що у хворих на ХСН з проявами КРАС зі збереженою ФВ ЛШ ранніми ознаками, що свідчать про погіршення систолічної функції, є збільшення КСО ЛШ та ЛП, а також зменшення ступеня вкорочення передньо-заднього розміру ЛШ.

3. Погіршення показників систолічної функції ЛШ відбувається на тлі формування рестриктивного типу діастолічної дисфункції, підвищення КДТ ЛШ та збільшення ММ ЛШ з формуванням концентричної гіпертрофії ЛШ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 6. – P. 703-711.
2. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study / S. Cheng, V. Xanthakis, L.M. Sullivan [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, N 6. – P. 570-578.
3. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, R.S. Vasan // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 18-28.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 14. – P. 1787-1847.
5. von Haehling S. Cardio-renal anemia syndrome / S. von Haehling, S.D. Anker // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 171. – P. 266-273.

6. Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis / K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 317-327.
7. Komajda M. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma / M. Komajda, C.S. Lam // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1022-1032.
8. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure // A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart* – 2007. – Vol. 93 – P. 1137-1146.
9. Outcome of heart failure with preserved ejection in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 260-269.
10. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19 – P. 1550-1558.
11. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D. Hodge, R.M. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251-259.

REFERENCES

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus con-

- ference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703-11.

2. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122(6):570-8.
3. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18–28.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787–847.
5. von Haehling S, Anker SD. Cardio-renal anemia syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;171:266-73.
6. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317–27.
7. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur. Heart. J.* 2014;35:1022-32.
8. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–46.
9. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection in a population-based study. *N Engl. J. Med.* 2006;355:260–9.
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.
11. Owan TE, Hodge Do, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl. J. Med.* 2006;355:251–9.

Стаття надійшла до редакції
25.08.2015



УДК 616.28-008.13:622.33-058.234.2

**Т.А. Шидловська,
А.В. Басанець,
В.А. Гвоздецький,
Т.В. Шевцова**

ДОСЛІДЖЕННЯ ОТОАКУСТИЧНОЇ ЕМІСІЇ У РОБІТНИКІВ РІЗНИХ ПРОФЕСІЙНИХ ГРУП ВУГІЛЬНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України"

лабораторія професійних порушень голосу і слуху

(зав. – проф. Т.В. Шидловська)

вул. Зоологічна, 3, Київ, 03057, Україна

ДУ "Інститут медицини праці НАМН України"

відділ професійної патології

(зав. – проф. А.В. Басанець)

вул. Саксаганського, 75, Київ, 01033, Україна

SI "Institute of Otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomiychenko NAMS of Ukraine"

Zoologichna str., 3, Kiev, 03057, Ukraine

e-mail: lorprof3@ukr.net

SI «Institute for occupational health of the National academy of medical sciences of Ukraine»

Saksaganskogo str., 75, Kyiv, 01033, Ukraine

email: a_basanets@meta.ua

Ключові слова: сенсоневральна приглухуватість, вугільна промисловість, професійні порушення слуху, виробничий шум, отоакустична емісія

Key words: *sensorineural hearing loss, coal industry, professional hearing disorders, industrial noise, otoacoustic emission*

Реферат. Исследование отоакустической эмиссии у рабочих различных профессиональных групп угольной промышленности. Шидловская Т.А., Басанец А.В., Гвоздецкий В.А., Шевцова Т.В. Состояние проблемы: Влияние шума является одним из ведущих этиологических факторов развития сенсоневральной тугоухости (СНТ). При этом в Украине за последние годы профессиональная тугоухость стабильно занимает 5-е место в структуре профессиональных заболеваний. Особое значение имеет проблема диагностики доклинических и ранних форм профессиональных нарушений слуха, с точки зрения своевременного назначения профилактических и реабилитационных мероприятий работающим группы риска. Важное место в диагностике состояния слухового анализатора занимают объективные методы исследования. Во многих научных исследованиях показана диагностическая эффективность метода регистрации отоакустической эмиссии в ранней диагностике поражений рецепторного отдела слухового анализатора. Известно, что при СНТ шумового генеза значительной степени страдает именно рецепторный отдел слухового анализатора, для диагностики поражений которого метод ОАЭ имеет большое практическое значение. Цель работы: изучение информативности показателей отоакустической эмиссии для диагностики сенсоневральной тугоухости в различных профессиональных группах шахтеров угольных шахт Украины. Материалы и методы: Обследовано 87 шахтеров различных профессий, подвергающихся воздействию производственного шума и других факторов производственной среды (микроклимат, физические нагрузки и др.): 28 проходчиков (1 группа), 25 забойщиков (2 группа) и 34 ГРОЗ (3 группа). Стаж работы в шуме в этих группах составил $17,9 \pm 1,0$; $23,1 \pm 1,0$ и $22,2 \pm 2,0$ соответственно. Шум у проходчиков составил $93,6 \pm 4,9$ дБА, у забойщиков и ГРОЗ соответственно $92,9 \pm 5,5$ дБА и $86,5 \pm 6,04$ дБА при значении предельно допустимого уровня – 80 дБА. Исследования проводили с использованием анализирующей системы "Eclipse" фирмы "Interacoustics" (Дания). Всем больным была проведена регистрация вызванной ОАЭ на частоте продуктов искажения (DPOAE) на частотах 1-6 кГц. Результаты оценивали с использованием методов вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. Результаты: В результате анализа данных, полученных после обследования пациентов, наиболее выраженные среди всех обследованных нами групп рабочих нарушения в рецепторных структурах слухового анализатора по данным ОАЭ были выявлены у проходчиков, менее выраженные у забойщиков и наименее значительные - у ГРОЗ. При этом у 42,9% проходчиков вызванная ОАЭ на частоте продуктов искажения не регистрировалась ни на одной исследуемой частоте. Полученные среднестатистические значения амплитуды ОАЭ в группе проходчиков достоверно отличались на всех исследуемых частотах не только от нормы, но и от показателей в группе ГРОЗ в области 4-6 кГц. У проходчиков и забойщиков были выявлены наиболее выраженные нарушения также по данным речевой и надпороговой аудиометрии, свидетельствующие о нарушениях в рецепторном отделе слухового анализатора. Выводы: Во всех профессиональных группах шахтеров по данным регистрации ОАЭ на частоте продуктов искажения имеют место нарушения, более выраженные в области 4-6 кГц. Об этом свидетельствует достоверное снижение среднестатистических значений амплитуды ОАЭ, особенно выраженное в области частот 4 и 6 кГц, где они достоверно отличаются от нормы и от

показателей в группе ГРОЗ, а также отсутствие регистрации ОАЭ у проходчиков. Выявленную разницу в показателях ОАЭ и выраженности дисфункции в рецепторных структурах слухового анализатора в исследуемых группах работников угольной промышленности, очевидно, можно объяснить характером производственного шума и особенностями гигиенических условий труда в отдельных профессиональных группах.

Abstract. Study of otoacoustic emissions in workers of various professional groups of the coal industry. Shydlovska T.A., Basanets A.V., Gvozdetskiy V.A., Shevtsova T.V. Noise influence takes one of the leading roles in the development of sensorineural hearing loss (SHL). At the same time professional deafness steadily occupies the 5th place in the structure of occupational diseases in Ukraine over the past few years. Of special importance is the problem of pre-clinical and early diagnosis of occupational hearing deterioration, in sense of timely prophylactic and rehabilitation measures in "risk group" workers. The objective research methods play an important role in the diagnosis of auditory analyzer state. Many scientific studies have shown the diagnostic effectiveness of method of otoacoustic emissions recording in the early diagnosis of lesions of receptor part of auditory analyzer. It is known that SHL of noise genesis largely affects the receptor part of the auditory analyzer, for which the OAE method has great practical diagnostic significance. Objective: to study informativity indicators of otoacoustic emission for the diagnosis of sensorineural hearing loss in various occupational groups of coal workers in Ukrainian mines. Materials and Methods: Auditory function of 87 workers of the coal industry (drifters, miners and longwall miners) with different levels of industrial noise and hygienic conditions in their workplaces was: 28 studied drifters (group 1), 25 miners (group 2) and 34 longwall miners (group 3). Work experience in noise in these groups was 17,9±1,0; 23,1±1,0 and 22,2±2,0 accordingly. Noise ratio in drifters was 93,6±4,9 dBA, in miners – 92,9±5,5 dBA and in longwall miners – 86,5±6,04 dBA accordingly, while the maximum permitted level is 80 dBA. The research was conducted on the analyzing system "Eclipse" "Interacoustics" (Denmark). All patients underwent registration of the caused OAE at frequency distortion product (DPOAE) at frequencies 1-6 kHz. The results were rated using variation statistics Student's test. Results: The most prominent violation of the receptor part of the auditory analyzer according to the OAE among all the examined workers of different professional groups of the coal industry was found in drifters, miners had less pronounced violations and the least significant ones were in longwall miners. At the same time in 42,9% drifters caused OAE at frequency distortion products was not recorded on any of the investigated frequencies. Received averages of OAE amplitude in the studied frequencies differed significantly in drifters not only from the norm, but also from that in the group of longwall miners in the 4-6 kHz region. The most prominent disorders according to the speech and above-threshold audiometry were found in drifters and miners, testifying to violations in the receptor part of the auditory analyzer. Conclusions: In all occupational groups of coal industry workers according to OAE data, more pronounced violations were found in the frequency distortion products in the 4-6 kHz. This is evidenced by significant decrease of OAE amplitudes averages, especially pronounced in 4 and 6 kHz, where they significantly differ from the norm and from the indicators in the group of longwall miners; and OAE registration was absent in the drifters. The identified differences in OAE indicators and dysfunction severity in the receptor structures of the auditory analyzer, obviously, could be explained by the nature of industrial noise and hygienic working conditions in the workplaces of the studied workers of coal industry.

Сенсоневральна приглухуватість (СНП) є достатньо поширеним захворюванням, а питання її діагностики та лікування є актуальними для сучасної оториноларингології. Згідно з прогнозами ВООЗ, очікується збільшення чисельності населення з соціально значущими вадами слуху більше ніж на 30% до 2030 р. За даними різних авторів, сенсоневральні ураження органу слуху становлять значну частку всіх випадків слухових порушень. Однією з найбільш розповсюджених форм приглухуватості є СНП внаслідок впливу шумового фактора.

В Україні за останні роки професійна приглухуватість стабільно посідає 5-е місце у структурі професійних захворювань. Аналіз розповсюдженості СНП по галузях виявив, що найчастіше серед галузей виробництва страждають на порушення слуху особи, зайняті у вугільній, машинобудівній, легкій промисловості та сільському господарстві. Проте слід зазначити, що

реальна поширеність професійної СНП істотно вища. Офіційна статистика на сьогодні не відображає реальний стан проблеми в силу різних причин як медичного, так і соціального характеру [4].

Кундієв Ю.І., Нагорна А.М. (2007) [4] у своїх роботах узагальнили результати аналізу показників професійної захворюваності в динаміці тридцятирічного спостереження та навели дані щодо залежності професійної захворюваності від впливу чинників виробничого середовища (зокрема шуму, вібрації та ін.).

Особливе місце в професійній патології займає проблема діагностики субклінічних та ранніх форм професійних порушень слуху, оскільки раннє виявлення груп ризику серед працівників шумовібраційних виробництв дозволяє впроваджувати своєчасні профілактичні та реабілітаційні заходи, спрямовані на максимальне збереження слухової функції. А економічний збиток,

пов'язаний із втратою трудового потенціалу, відшкодуванням компенсацій у зв'язку з втратою працездатності, медичними витратами на лікування та реабілітацію хворих, а також відтворенням робочої сили, робить проблему профілактики і ранньої діагностики ПСНП однією з пріоритетних у сфері медицини праці як в Україні, так і на міжнародному рівні [5].

У діагностиці порушень слухового аналізатора важливе місце посідають об'єктивні методи дослідження. У багатьох наукових дослідженнях доведена роль методу отоакустичної емісії при діагностиці слухових уражень, насамперед рецепторного відділу слухового аналізатора [1, 3, 8, 9, 10]. Метод реєстрації отоакустичної емісії - відносно новий спосіб визначення порушень слуху, заснований на тому факті, що завітка генерує акустичне ехо (відлуння) низької інтенсивності у відповідь на слухові стимули в осіб з нормальним слухом. Саме це акустичне явище реєструється за допомогою спеціального чутливого обладнання. Втрата слуху, що виникає в результаті патології завитки, за допомогою цього методу може бути діагностована досить легко. Однак результати, отримані при застосуванні отоакустичної емісії, зазвичай не дозволяють визначити ступінь порушення слуху.

У своїх дослідженнях В.Л. Фридман продемонстрував роль реєстрації різних видів отоакустичної емісії у визначенні слухової чутливості при різних формах сенсоневральної приглухуватості [9].

Діагностичну цінність ОАЕ обмежує те, що в багатьох випадках вона не реєструється внаслідок певного рівня втрати слуху, вікових змін та ін.

Сьогодні відомо кілька класів отоакустичної емісії. Найбільш використовуваними й інформативними методиками вважаються два типи викликані отоакустичної емісії – затримана (ТЕОАЕ) та на частоті продуктів спотворення (ДРОАЕ). Остання має найбільшу діагностичну цінність. ОАЕ на частоті продуктів спотворення є відповіддю інтермодуляційного викривлення, що генерується завіткою у відповідь на одночасне пред'явлення двох тональних стимулів. Така відповідь розцінюється як «спотворена», оскільки виникає на частоті, якої немає в жодному зі стимулів [1].

На думку Я.А. Альтмана, найбільше значення для отримання інформації щодо слухової чутливості має саме реєстрація ОАЕ на частоті продуктів спотворення [1]. Отримана інформація реально відбиває функціональний стан зовнішніх волоскових клітин від основи до верхівки

завитки, однак не є аудіограмою в звичному сенсі цього слова.

Враховуючи досить великий відсоток хворих з сенсоневральною приглухуватістю, причиною якої є саме ураження завиткових структур внутрішнього вуха, використання методу ОАЕ має велике практичне значення. Відомо, що при СНП шумового генезу значною мірою страждає саме рецепторний відділ слухового аналізатора.

Незважаючи на значну кількість наукових робіт, присвячених сенсоневральній приглухуватості, залишається невирішеним ряд питань патогенезу, діагностики і лікування як приглухуватості в цілому, так і професійної приглухуватості зокрема [7, 2, 11, 12, 13, 14, 15]. Недостатньо наукових досліджень, в яких висвітлено порушення у слуховій системі робітників вугільної галузі [6].

Мета роботи – вивчення інформативності методу отоакустичної емісії для діагностики ранніх проявів сенсоневральної приглухуватості в різних професійних групах шахтарів (прохідників, забійників та ГРОВ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 87 робітників різних професійних груп вугільної промисловості у віці від 32 до 50 років, для виключення можливих виражених вікових змін з боку слухового аналізатора. До складу обстежених увійшли 28 прохідників, 25 забійників і 34 ГРОВ (відповідно 1, 2 та 3 групи). Робітники підпадали під вплив виробничого шуму та інших факторів виробничого середовища (несприятливий мікроклімат, фізичні навантаження, вібрація та ін.). Стаж роботи в шумі у цих групах становив $17,9 \pm 1,0$; $23,1 \pm 1,0$ і $22,2 \pm 2,0$ відповідно. Найбільш інтенсивного шуму, який становить $93,6 \pm 4,9$ дБ, зазнають прохідники; дещо менший був на робочих місцях забійників – $92,9 \pm 5,5$ дБ, найменша інтенсивність промислового шуму була в робітників ГРОВ – $86,5 \pm 6,04$ дБ. Контролем слугували 15 молодих здорових нормальночуючих осіб, які не мали інфекційних і судинних захворювань, ЧМТ та контакту з виробничим шумом та радіацією.

Реєстрацію отоакустичної емісії (ОАЕ) проводили за допомогою приладу "Eclipse" фірми "Interacoustics" (Данія). Для реєстрації ОАЕ використовували зонд об'єктивного аудіометра "Eclipse" (Данія). Реєстрацію проводили в смузі частот 1 – 6 кГц. У вухо подавалось дві тональні послілки частотою F1 і F2, інтенсивність стимулів становила 70 дБ, у результаті формувалася частота $F3=2F1-F2$. За допомогою чутливого мікрофона, який герметично фіксувався в зовнішньому вушному ході, реєстрували звуки, що

генерувалися завиткою у відповідь. При цьому вимірювався рівень «зовнішньому шуму». Відповідь вважалась позитивною, коли співвідношення сигнал/шум перевищувало або дорівнювало 3 дБ. Аналізу піддавались тональні пороги на частотах 1, 2, 4 і 6 кГц. Якісною характеристикою слугувала спектральна характеристика отриманої акустичної відповіді.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними суб'єктивної аудіометрії, в усіх обстежених мало місце зниження слуху по типу звукосприйняття, про що свідчили позитивні дослідження Бінга, Федерічі та відсутність кістково-повітряного інтервалу на тональній аудіометричній кривій. За станом слухової функції найбільш виражений ступінь СНП був діагностований у прохідників і дещо менший у забійників. У прохідників спостерігалася більш виражене порушення слуху, частіше порівняно з іншими групами – в ділянці медіобазальної частини завитки, а також найбільш часто в них мали місце і явища уповільненого наростання розбірливості мовного тесту Г.І. Грінберга, Л.Р. Зіндера при збільшенні інтенсивності. Так, медіобазальний виражений кохлеїт з уповільненим наростанням мовного тесту був виявлений у 14,3% прохідників і 8,0% - забійників. При цьому серед ГРОВ не виявлено жодного робітника з такими порушеннями слуху. Відомо, що уповільнене зростання розбірливості словесного

тесту при збільшенні інтенсивності є ознакою феномену прискореного зростання гучності (ФУНГ), а отже – порушень у рецепторі слухового аналізатора.

Базальний кохлеїт у прохідників, забійників і ГРОВ виявлено відповідно у 32,1%; 36,0% і 47,1% випадків. У 10,7% прохідників і 20,0% забійників спостерігалася початкова СНП, у групі ГРОВ таких випадків було 26,5% .

У результаті проведених досліджень даних ОАЕ на частоті продуктів спотворення у робітників вугільної галузі різних професійних груп були отримані такі дані. Повна адекватна відповідь отоакустичної емісії по всьому частотному спектру зареєстрована лише в 5 пацієнтів (14,7% випадків) 3 групи та 4 пацієнтів (16,0% випадків) 2 групи. У пацієнтів 1 групи повної відповіді отоакустичної емісії не спостерігалася в жодному випадку. У більшості досліджуваних пацієнтів, у яких ОАЕ реєструвалася, був отриманий частково позитивний тест. Рішення про позитивний тест приймається тоді, коли лише на одній або кількох з вищевказаних досліджуваних частотних смуг відзначається адекватна відповідь. На рисунку 1 представлені приклади результатів реєстрації ОАЕ у робітника вугільного виробництва з частково позитивним результатом, у забійника зареєстрована відповідь лише на 1 частоті.

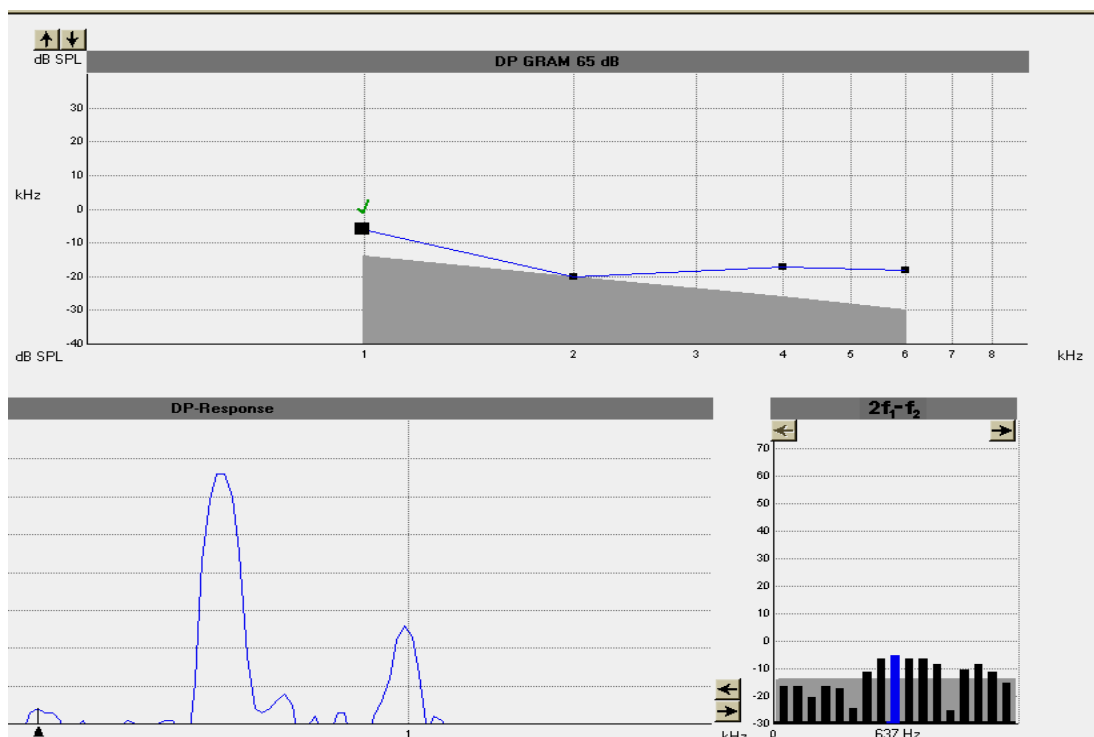


Рис. 1. Запис ОАЕ робітника вугільної галузі (забійник)

У 31,0% (27 осіб) хворих ОАЕ на частоті продуктів спотворення не реєструвалася на жодній з частот. Серед робітників 1 групи таких випадків було 42,9%, 2 – 32,0%, а 3 – 20,6%. Так, при проведенні тесту реєстрації викликаного отоакустичної емісії у 12 хворих (42,9%) 1 групи тест реєструвався негативним на всіх основних досліджуваних частотах 1, 2, 4 та 6 кГц при рівні звукового тиску 70 дБ. Це свідчить про порушення функції завитки у таких хворих. Дані відповідають результатам наявності рецепторних порушень, які були виявлені нами в обстежених робітників при проведенні тональної порогової аудіометрії та надпорогової аудіометрії. Також відсутність реєстрації ОАЕ може свідчити про вираженість порушень слухової функції. Адже відомо, що при значному підвищенні порогів

слуху на тони (за даними різних авторів від 35 до 55 дБ) ОАЕ не реєструється.

Дані, представлені в таблиці, демонструють середнє значення рівня інтенсивності (амплітуди) викликаного отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення досліджуваного частотного спектру (1-6) кГц в обстежених групах робітників. Кількість показників на кожній частоті варіюється. На деяких частотах (4 та 6 кГц) у 1 групі досліджуваних робітників, внаслідок цього кількість значень була недостатньою для повноцінних висновків на підставі статистичного аналізу. Отже, дослідження потребують подальшого накопичення даних у процесі майбутніх досліджень. Однак тенденція змін спостерігається достатньо чітко, що надає можливість формування попередніх висновків.

Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у досліджуваних робітників різних професійних груп вугільної промисловості: 1 – прохідники, 2 – забійники, 3 – ГРОВ та у здорових нормальночуючих осіб контрольної (К) групи, дБ (M±m)

Групи хворих	Середнє значення інтенсивності отоакустичної емісії на частотах, дБ (M±m)			
	1000 Гц	2000 Гц	4000 Гц	6000 Гц
1	5,9±0,8**	5,8±0,9**	6,0±0,7*	5,6±0,6**
2	6,4±0,6*	6,8±0,6*	7,3±0,7	7,7±0,6
3	6,8±0,9	7,5±0,6	8,1±0,6	8,3±0,7
К	9,0±0,5	9,2±0,6	9,3±0,8	9,5±0,7
t/p (К-1)	3,29 p<0,01	3,14 p<0,01	3,01 p<0,05	4,23 p<0,01
t/p (К-2)	3,33 p<0,01	2,83 p<0,05	1,79 p>0,05	1,95 p>0,05
t/p (К-3)	2,14 p>0,05	2,00 p>0,05	1,10 p>0,05	1,21 p>0,05
t/p (1-2)	0,50 p>0,05	0,92 p>0,05	1,31 p>0,05	2,47 p<0,05
t/p (2-3)	0,37 p>0,05	0,82 p>0,05	0,87 p>0,05	0,65 p>0,05
t/p (1-3)	0,75 p>0,05	1,57 p>0,05	2,28 p<0,05	2,93 p<0,05

Представлені в таблиці дані демонструють амплітудні значення DPOAE (інтенсивність отриманої відповіді). Слід відзначити, що амплітуда емісії на всіх досліджуваних частотах у групі прохідників (1) була найнижчою і достовірно відрізнялась від норми на усіх частотах. При цьому амплітуда DPOAE достовірно відрізнялась у групах 1 та 2 між собою в області

частоти 6000 Гц. У 1 та 3 групах відмінності між показниками амплітуди отоакустичної емісії були більш вираженими, особливо на частотах у діапазоні 4 та 6 кГц.

Нагадаємо, що ці дані стосуються лише тієї частини обстежених пацієнтів, у яких реєструвалась отоакустична емісія в області частот 1-6 кГц. У значної частини пацієнтів, насамперед у

робітників 1 групи, була відсутня реєстрація отоакустичної емісії по всьому частотному спектру досліджуваного діапазону частот.

Показники отоакустичної емісії обстежених груп на частотах 4 та 6 кГц демонструють, що середньостатистичні показники DPOAE у 1 групі достовірно менші за амплітудою не тільки порівняно з контрольною групою, але і з іншими групами. Реєстрація частково позитивного тесту або відсутність реєстрації отоакустичної емісії вказує на дисфункцію завитки, виражену в

різному ступені. Найбільш вираженими такі відхилення від норми були в пацієнтів 1 групи (прохідників), що можна пояснити комплексним впливом шуму та інших факторів виробничого середовища, а також більш вираженими порушеннями слухової функції у таких хворих.

Більш наочно отримані дані щодо інтенсивності DPOAE, зареєстрованої в робітників різних професійних груп вугільної галузі, представлені на рисунку 2.

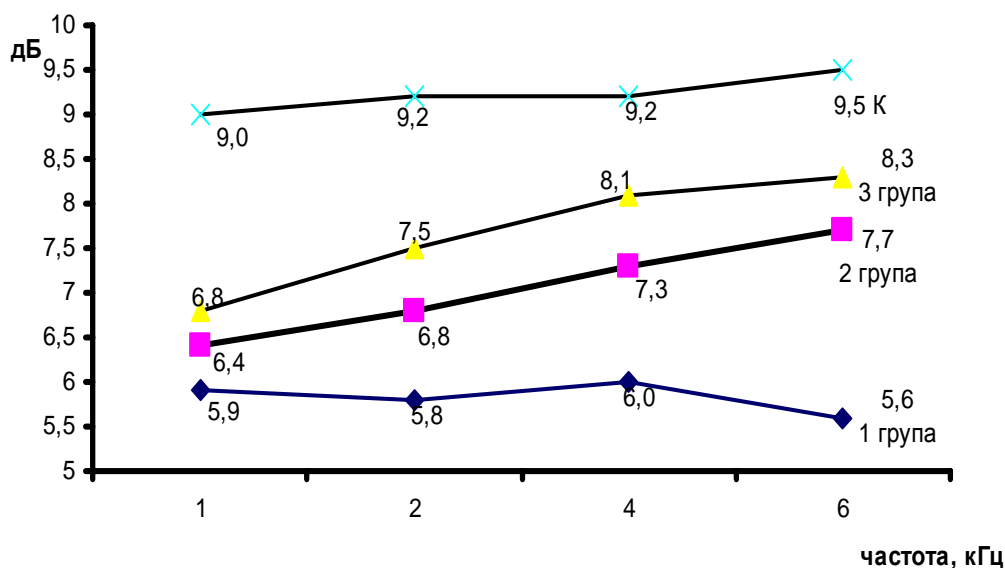


Рис. 2. Середньостатистичні значення інтенсивності отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення в досліджуваних робітників різних професійних груп вугільної промисловості: 1 – прохідники, 2 – забійники, 3 – ГРОВ та у здорових нормальнослухаючих осіб контрольної (К) групи, дБ

Отже, проведені дослідження свідчать про важливість визначення ОАЕ у робітників вугільної промисловості для діагностики порушень рецепторного відділу слухового аналізатора. Методика ОАЕ дозволяє отримати відомості, що об'єктивно відбивають функціональний стан завитки. Виявлені дані особливо важливі для визначення ранніх порушень слуху, в тому числі у рецепторному відділі слухового аналізатора, коли клінічно вони не проявляються і не відмічаються самими робітниками. Виявлені за допомогою методу реєстрації отоакустичної емісії зміни в робітників вугільної промисловості різних професійних груп мають важливе значення для профілактики та раннього виявлення порушень слуху і визначають необхідність проведення подальшого поглибленого аналізу слухової функції. Це буде сприяти своєчасному

призначенню лікувально-профілактичних заходів та попередженню розвитку професійної СНП у робітників, що експонуються високими рівнями виробничого шуму. Також ці дані можуть застосовуватись з метою об'єктивізації діагнозу та проведення експертизи працездатності робітників вугільної промисловості, можуть слугувати критерієм при проведенні медичних оглядів робітників для виявлення ранніх ознак сенсоневральних порушень у рецепторних структурах завитки при дії шуму, а також здійснення професійного відбору у професії, пов'язані з впливом шуму на робочому місці.

ВИСНОВКИ

1. У професійних групах шахтарів (прохідники, забійники, ГРОВ) за даними реєстрації викликаної ОАЕ на частоті продуктів

спотворення мають місце порушення слухової функції, більш виражені в області 4-6 кГц.

2. Найбільш виражені порушення за даними викликаної ОАЕ на частоті продуктів спотворення спостерігаються у прохідників. Про це свідчить достовірне зниження середньостатистичних значень амплітуди ОАЕ, особливо виражені в області частот 4 і 6 кГц, де вони відрізняються не тільки від норми, але й від показників у групі ГРОВ. Виявлену різницю в ступені порушень у рецепторному відділі слухового аналізатора у працівників різних професій вугільної промисловості можна пояснити характером виробничого шуму, рівень якого ха-

рактеризувався на рівні $93,6 \pm 4,9$ дБА у прохідників та $86,5 \pm 6,04$ дБА у ГРОВ, а також іншими виробничими факторами (вібрація, фізичне навантаження та ін.)

3. Проведені дослідження свідчать про доцільність застосування методу ресстрації ОАЕ на частоті продуктів спотворення для діагностики ранніх порушень слухової функції та ураження рецепторного відділу слухового аналізатора з метою своєчасного застосування лікувально-профілактичних заходів у диспансерних групах ризику, проведення профвідбору робітників вугільної промисловості, а також попередження розвитку і прогресування професійної СНП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альтман Я.А. Руководство по аудиологии / Я.А. Альтман, Г.А. Таварткиладзе. – М.: ДМК-Пресс, 2003.

2. Гігієнічна оцінка шуму на робочих місцях і характеристика початкових порушень в слуховому аналізаторі у працівників «шумових» професій авіаційного машинобудування / О.П. Яворовський, Т.В. Шидловська, М.В. Вертеленко, Т.В. Шевцова // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2008. – № 3 (5). – С. 63-70.

3. Коновалов Е.С. Отоакустична емісія продуктів спотворення (ОАЕПС) у пацієнтів з екстравазальною компресією вертебральних артерій / Е.С. Коновалов // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 167-169.

4. Кундієв Ю.И. Профессиональное здоровье в Украине. Эпидемиологический анализ / Ю.И. Кундієв, А.М. Нагорная. – К.: Авиценна, 2007. – 396 с.

5. Кундієв Ю.И. Стратегія забезпечення безпечних умов праці і збереження здоров'я працюючих в Україні на 2006-2010 роки / Ю.И. Кундієв, А.М. Нагорная, В.І. Чернюк // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2005. – № 3-4. – С. 4-10.

6. Мухина И.В. Распространенность профессиональной сенсоневральной тугоухости на предприятиях Донбасса и риск ее развития // ЖУНГБ. – 2006. – № 2. – С. 8-16.

7. Петрова Н.Н. Профессиональные болезни органа слуха / Н.Н. Петрова, А.Т. Пакунов. – СПб.: Гиппократ, 2009. – С. 527-545.

8. Таварткиладзе Г.А. Слуховая периферия: от экспериментальных исследований и технологических

решений до клинических протоколов / Г.А. Таварткиладзе // Рос. оториноларингология. Приложение № 2. – 2009. – С. 69-73.

9. Фридман В.Л. Регистрация различных классов отоакустической эмиссии в определении слуховой чувствительности в норме и при различных формах тугоухости: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / В.Л. Фридман. – М., 2005. – 30 с.

10. Храбриков А.Н. Критерии достоверности оценки задержанной вызванной отоакустической эмиссии / А.Н. Храбриков // Рос. оториноларингология. Приложение № 1. – 2008. – С. 395-402.

11. Шидловська Т.В. Сенсоневральна приглухуватість / Т.В. Шидловська, Д.І. Заболотний, Т.А. Шидловська. – К: Логос, 2006. – 779 с.

12. Davoodi M. Noise-induced hearing Loss / M. Davoodi // Int. J. Occup Environ Med. – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 146.

13. Effect of daily noise exposure monitoring on annual rates of hearing loss in industrial workers / P.M. Rabinowitz, D. Galusha, S.R. Kirsche, M.R. Cullen, [et al.] // Occup Environ Med. – 2011. – Vol. 68, N 6. – P.414-418.

14. Noise-related hearing loss risk factors / S.I.C. Almeida, P.L.M. Albernaz, P.A. Zaia [et al.]. – 4th European Congress of Oto- Rhino –Laryngology Head and Neck Surgery, Abstracts: Laryngo-Rhino-Otology. – 2000. – N 1, Suppl. 79. – P. 4.

15. Thurston F.E. The worker's ear: a history of noise-induced hearing loss/ F.E. Thurston // Am. J. Ind. Med. – 2013. – Vol. 56, N 3. – P. 367-377.

REFERENCES

1. Al'tman JaA, Tavartkiladze GA. [Audiology Manual]. Moskva: DМК-Press, 2003;359. Russian.

2. Javorovs'kyj OP, Shydlovs'ka TV, Vertelenko MV, Shevcova TV. [Hygienic assessment of noise in the workplace and primary disturbances characteristic in the auditory analyzer in 'noise' aviation engineering

workers]. Ukrai'ns'kyj zhurnal z problem medycyny pracі, 2008;3(5):63-70. Ukrainian.

3. Konovalov ES. [Otoacoustic emissions of distortion products (OAEPS) in patients with vertebral artery extravasal compression]. Visnyk problem biologii' i medycyny. 2013;3(2):167-9. Ukrainian.

4. Kundiev JuI, Nagornaja AM. [Occupational health in Ukraine. Epidemiological analysis]. Avicenna, 2007;396. Russian.

5. Kundijev JuI, Nagorna AM, Chernjuk VI. [Strategy of providing safe working conditions and health preservation of workers in Ukraine in 2006-2010]. Ukrai'ns'kyj zhurnal z problem medycyny praci, 2005;3-4:4-10. Ukrainian.

6. Muhina IV. [The prevalence of occupational sensorineural hearing loss in the Donbass factories and the risk of its further development]. ZhUNGB, 2006;2:8-16. Russian.

7. Petrova NN, Pakunov AT. [Occupational diseases of the auditory organ. In the book "Occupational diseases of the upper respiratory tract and ear."]. SPb.: Gippokrat, 2009;527-45. Russian.

8. Tavartkiladze GA. [Auditory Peripherals: from experimental studies and technological solutions to the clinical protocols]. Rossijskaja otorinolaringologija, 2009;2:69-73. Russian.

9. Fridman VL. [Different classes of otoacoustic emissions registration in determining the sensitivity of

normal hearing and hearing loss in various forms: the Abstract. thesis. Dis.cand.of Med. Sciences], 2005;30. Russian.

10. Hrabrikov AN. [Evaluating criteria of the reliability of transient evoked otoacoustic emissions]. Rossijskaja otorinolaringologija, 2008;1:395-402. Russian.

11. Shidlovs'ka TV, Zabolotnij DI, Shidlovs'ka TA. [Sensorineural hearing loss]. K: Logos, 2006:779. Ukrainian.

12. Davoodi M. Noise-induced hearing Loss / Int J Occup Environ Med, 2010;1(3):146.

13. Rabinowitz PM, Galusha D, Kirsche SR, Cullen MR, Slade MD, Dixon-Ernst C. Effect of daily noise exposure monitoring on annual rates of hearing loss in industrial workers. Occup Environ Med, 2011;68(6):414-8.

14. Almeida SIC, Albernaz PLM, Zaia PA et al. Noise-related hearing loss risk factors. 4th European Congress of Oto- Rhino – Laryngology Head and Neck Surgery, Abstracts: Laryngo-Rhino-Otology, 2000;1 (Suppl. 79):4.

15. Thurston FE. The worker's ear: a history of noise-induced hearing loss. Am J Ind Med, 2013;56(3):367-77.

Стаття надійшла до редакції
05.06.2015



УДК 504:614.8.026.1:612.6-084:614.1

Н.М. Онул

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ЕКОЛОГІЧНО ЗУМОВЛЕНОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ПАТОЛОГІЇ У НАСЕЛЕННЯ

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

Ключові слова: концептуальна модель, ризик, репродуктивне здоров'я, профілактика, екологічно зумовлені захворювання

Key words: conceptual model, risk, reproductive health, prevention, ecologically caused diseases

Реферат. Научное обоснование системы управления риском развития экологически обусловленной репродуктивной патологии у населения. Онул Н.М. В статье представлены результаты разработки системы мероприятий – концептуальной модели управления риском развития экологически обусловленной

репродуктивної патології у населення, которая включает комплекс поэтапных взаимозависимых мероприятий: эколого-гигиенический мониторинг, характеристика экологической безопасности, исследования социальной составляющей экологической безопасности, гигиеническая диагностика влияния экологических факторов на социальную составляющую экологической безопасности, гигиеническое прогнозирование, внедрение системы профилактических мероприятий, оценка их качества и эффективности. Установлено, что важной составляющей мер медико-биологической профилактики является ранняя диагностика и прогнозирование нарушений микроэлементного статуса, фертильного потенциала, репродуктивных расстройств у населения с использованием прогностических моделей и расчетных критериальных значений маркеров экспозиции, а также гигиенических детерминант репродуктивного здоровья. Доказано, что использование пектинсодержащих препаратов и органических форм цинка для элиминации ксенобиотиков является высокоэффективным средством по нормализации микроэлементного статуса и предупреждения донозологических изменений в генеративной системе человека, снижению частоты репродуктивной патологии.

Abstract. Scientific justification of risk management system of ecologically caused reproductive pathology in population. Onul N.M. The article presents the results of development of system of measures – a conceptual model of risk management of environmentally induced reproductive pathology in the population, which includes a complex of interdependent staged measures: ecological and hygienic monitoring, characteristics of environmental safety, study of social component of ecological safety, hygienic diagnosis of the impact of environmental factors on the social dimension of environmental safety, hygiene forecasting, implementation of preventive measures, assessment of their quality and efficiency. It was established that an important component of measures of medical and biological prevention is early diagnosis and prediction of violations of trace element status, childbearing potential, reproductive disorders in population using predictive models and calculated criteria values of markers of exposure, as well as hygienic determinants of reproductive health. It is proved that the use of pectin preparations and organic forms of zinc for elimination of xenobiotics is a highly effective means, which normalizes trace element status and prevents prenosological changes in the generative system of a person, reduces incidence of reproductive disorders.

У XXI столітті екологічні проблеми зумовлюють небезпеку існування людини на усіх рівнях – від локального до глобального. Для України ці проблеми постають достатньо гостро, оскільки існує широке різноманіття чинників (як природного, так і антропогенного характеру), які призводять до ускладнення екологічної ситуації у просторово-часовому аспекті та зумовлюють погіршення здоров'я населення у цілому та репродуктивного зокрема [6, 7, 11]. При цьому техногенна складова екологічної небезпеки на сучасному етапі розвитку держави є чи не найбільш вагомим чинником погіршення екологічної ситуації [10, 12].

Метою цієї роботи є розробка системи здоров'язберігаючих заходів – концептуальної моделі управління ризиком розвитку екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення (УРЕОРП), яка базується на інтеграції результатів власних комплексних еколого-гігієнічних, епідеміологічних, натурних клініко-гігієнічних та експериментальних досліджень з існуючими науковими розробками та узагальненні традиційних напрямків профілактики [1, 4, 5, 6, 9, 12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Алгоритм здійснення УРЕОРП представлено на рисунку 1. Його основними блоками виступають такі ключові операції: еколого-гігієнічний моніторинг, характеристика екологічної безпеки, дослідження соціальної складової екологічної безпеки, гігієнічна діагностика впливу еколо-

гічних чинників на соціальну складову екологічної безпеки, гігієнічне прогнозування, впровадження системи профілактичних заходів, оцінка їх якості та ефективності.

Проведення еколого-гігієнічного моніторингу базується на даних стаціонарних, експозиційних, дистанційних, аерокосмічних та лабораторних досліджень. Програма спостереження за хімічною складовою довкілля складається з відбору й аналізу проб, визначення ступеня моно- та поліелементного хімічного забруднення об'єктів навколишнього середовища, їх відповідності вимогам санітарного законодавства та фоновим рівням, аналізу комплексного рівня забруднення життєзабезпечуючих та депонуючих середовищ.

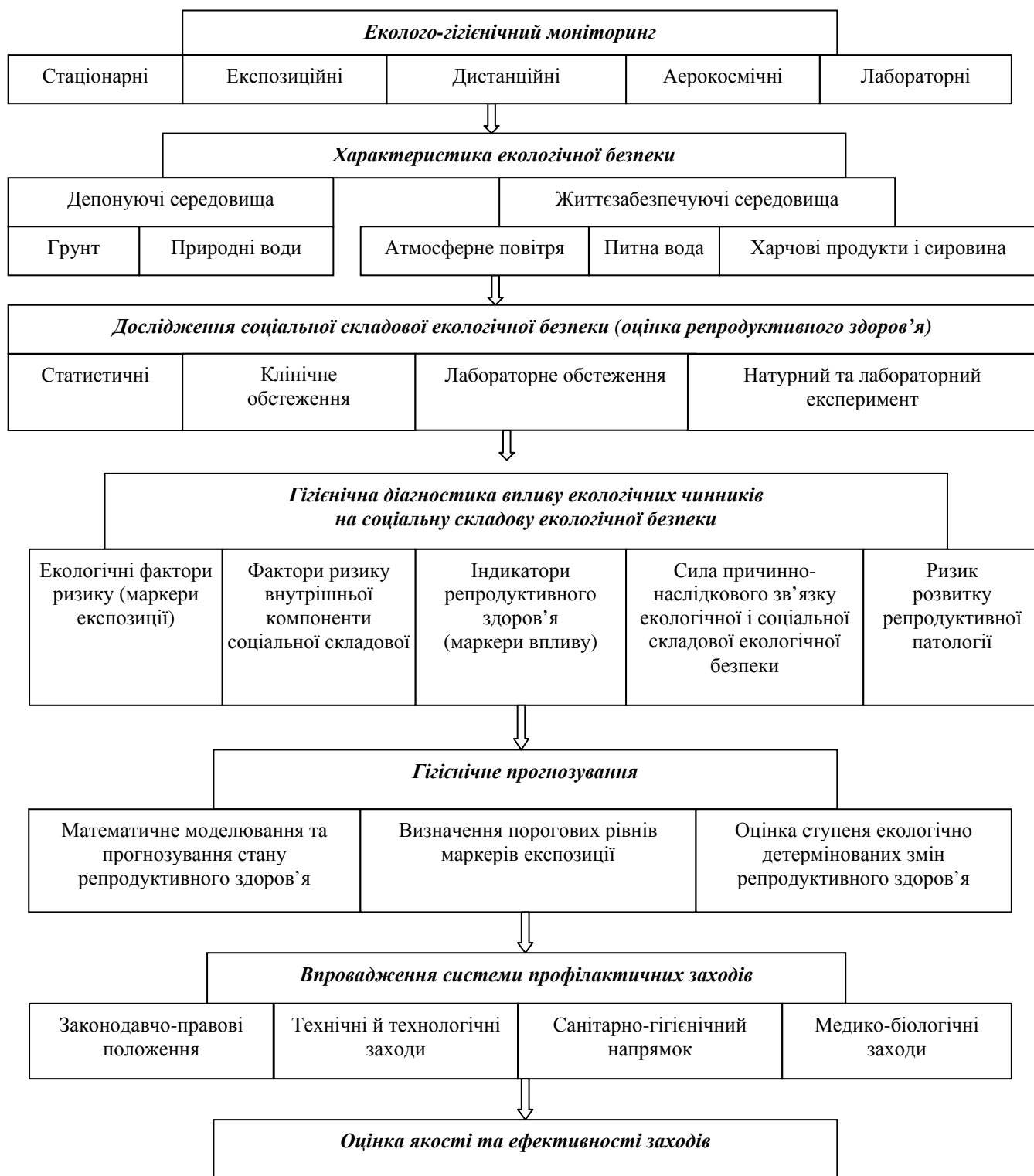
На основі результатів моніторингу хімічного забруднення навколишнього середовища роблять висновок про ступінь його екологічної безпеки, що є другим етапом концептуальної моделі УРЕОРП. При цьому виявляють провідні джерела та об'єкти впливу на соціальну складову екологічної безпеки, їх кількісно-якісні характеристики за умови ізольованої, комбінованої та комплексної дії, біоефекти взаємодії у суміжних середовищах довкілля [1, 12].

Прикладом реалізації таких етапів є результати проведених нами еколого-гігієнічних досліджень якості довкілля Дніпропетровського регіону, які виявили значну гетерогенність хімічного забруднення навколишнього середовища як в якісному, так і в кількісному відношеннях.

Ця особливість, у свою чергу, зумовлена регіональними геохімічними властивостями території, характером та інтенсивністю техногенного забруднення об'єктів довкілля.

Внаслідок складного й багатоетапного процесу абсолютні концентрації ВМ в різних сере-

довищах змінюються по-різному. Разом з тим, внаслідок виражених процесів біоаккумуляції м'ясо, репродуктивні органи свійських тварин та яйця птиць характеризуються вибірковістю накопичення ксенобіотиків, а відтак становлять потенційну небезпеку для здоров'я людини.



Концептуальна модель управління ризиком розвитку екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення

Наступний блок концептуальної моделі УРЕОРП – дослідження соціальної складової екологічної безпеки. Він передбачає комплексну клініко-гігієнічну оцінку репродуктивного здоров'я населення промислового регіону, вибір форми дослідження якої залежить від мети та поставлених завдань.

Нашими дослідженнями в контексті цього етапу встановлено, що захворюваність населення промислових міст Дніпропетровської області на хвороби сечостатевої системи виявилась у 1,2-3,4 разу ($p < 0,001$) вищою порівняно із загальнодержавним рівнем. Основу структури захворюваності генеративної сфери дорослих чоловіків становлять хвороби передміхурової залози, жінок – запальні й незапальні хвороби шийки матки, сальпінгіт та оофорит –11,1-59,7%. При цьому частота та поширеність хвороб сечостатевої системи, гінекологічних захворювань, ускладнень вагітності й пологів у 1,2-31,5 разу ($p < 0,001$) вищі в дорослого населення промислового міста порівняно з мешканцями контрольного.

Завдання попередніх блоків вимагають реалізації наступного етапу УРЕОРП – гігієнічну діагностику впливу екологічних чинників на соціальну складову екологічної безпеки. Кінцева мета гігієнічної діагностики полягає у визначенні пріоритетних маркерів експозиції, факторів ризику внутрішньої компоненти соціальної складової, індикаторів репродуктивного здоров'я населення (маркери впливу), сили причинно-наслідкового зв'язку екологічної і соціальної складової та визначення ступеня ризику розвитку репродуктивної патології у населення внаслідок впливу ксенобіотиків довкілля [10].

У розрізі цих блоків концептуальної моделі УРЕОРП нами доведено детермінованість патології репродуктивної системи мешканців промислового регіону техногенним забрудненням навколишнього середовища хімічної етіології, характер і ступінь впливу якого залежить від виду забруднюючої речовини, шляху її надходження та нозологічної форми патології. Встановлено, що до екологічно залежної патології можна віднести загальний рівень захворюваності мешканців промислового регіону на хвороби сечостатевої системи, ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду ($RR=2,3-2,6$; $EF=56,5-61,5\%$). Екологічно детермінованими є чоловіча та жіноча безплідність, порушення в менопаузі та запальні хвороби шийки матки ($RR=5,9-47,1$; $EF=83,1-97,8\%$).

Гігієнічними детермінантами репродуктивного здоров'я (маркерами впливу) у жінок і

чоловіків є зміна мікроелементного гомеостазу організму з порушенням коефіцієнтів співвідношення металів у різних біосередовищах. Полімікроелементози зустрічаються у 28-47,5% чоловіків та 24,7-86,4% жінок Дніпропетровської області. На фоні тотожних тенденцій щодо надмірного вмісту ксенобіотиків – у 1,2-10,0 разів ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) порівняно з існуючими нормативами, у фертильних чоловіків спостерігається дефіцит цинку в організмі – у 1,2-1,9 разу відносно фізіологічного рівня за адекватної забезпеченості міддю. У той же час, у жінок виявлено зворотні тенденції. Зміна фізіологічного стану супроводжується погіршенням мікроелементного гомеостазу, який у вагітних характеризується розвитком комбінованих цинк- і мідьдефіцитних станів, а у безплідних чоловіків – поглибленням дефіциту цинку в організмі ($p < 0,001$).

Маркерами екологічно несприятливого впливу на генеративну систему жінок є загрози переривання вагітності, передчасні пологи, анемії, дефекти посліду, передчасне відшарування плаценти, дистрес плода ($r=0,61-0,99$; $p < 0,05$ - $p < 0,01$). У чоловіків маркерами екологічно зумовленого зниження фертильності є розлади регуляції в системі «гіпоталамус-гіпофіз» та запліднюючих властивостей еякуляту (загальна кількість сперматозоїдів, їх концентрація, рухливість, кількість патологічних форм та в'язкість сперми). При цьому еякулят, порівняно з іншими біосубстратами, є найбільш інформативним тест-об'єктом для раннього виявлення порушень мікроелементного гомеостазу та донозологічних змін генеративної сфери чоловіків.

Наступним етапом моделі управління ризиком розвитку репродуктивної патології у населення екологічно несприятливого регіону є гігієнічне прогнозування, сутність якого полягає у передбаченні подальшого перебігу або тенденцій розвитку певних явищ у репродуктивному здоров'ї населення на підставі аналізу його стану в минулому та сучасному. Він базується на результатах математичного моделювання та прогнозування стану репродуктивного здоров'я мешканців екологічно несприятливих територій, визначенні порогових рівнів маркерів експозиції.

Реалізація цього блоку в наших дослідженнях знайшла своє відображення у побудові математичних моделей прогнозування впливу ВМ навколишнього середовища та мікроелементного статусу організму на потенціал фертильності, репродуктивні ускладнення та рівень захворюваності населення на хвороби сечостатевої

системи, апробація яких довела їх високу ефективність.

Впровадження системи профілактичних заходів є наступним блоком концептуальної моделі УРЕОРП, теоретичні основи якого базуються на односпрямованості вектору в системі: "Зовнішнє середовище – репродуктивне здоров'я", тобто детермінованості здоров'я факторами ризику [6, 9, 10, 12].

Профілактичні заходи включають у себе чотири основні напрямки: законодавчо-правовий, технічний і технологічний, санітарно-гігієнічний, медико-біологічний [1, 5, 9, 10]. Надаючи безсумнівну пріоритетність першим трьома заходам профілактики, ефективне управління ризиком розвитку екологічно зумовлених змін репродуктивного здоров'я населення неможливе без застосування індивідуальної профілактики як важливої складової заходів медико-біологічного напрямку [4, 8, 12]. При цьому комплексний підхід щодо реалізації медико-біологічної профілактики повинен передбачати поетапну систему заходів, яка спрямована на виявлення донозологічних змін у генеративній системі людини та порушення балансу мікроелементів, з наступною корекцією мікроелементного статусу залежно від виду та ступеня виявлених порушень.

При невиражених мікроелементозах дієвими є заходи загальнозміцнюючого характеру з нормалізацією харчування із додатковим збагаченням раціону продуктами з високим вмістом біотичних мікроелементів [8].

Більш виражені порушення мікроелементного статусу, гіпермікроелементози та полігіпомікроелементози вимагають, крім вищезазначеного, вживання ентеросорбентів та елементів-антагоністів, дія яких спрямована на зв'язування ксенобіотиків у шлунково-кишковому тракті та активацію їх елімінації [4, 9, 10, 12]. Препаратами вибору можуть слугувати пектинвмісні сполуки, ефективність яких доведена в наших натурних клініко-гігієнічних дослідженнях [2, 3], а також препарати на основі цинку, біопротекторна дія яких по відношенню до свинцевої інтоксикації під час вагітності доведена нами в експери-

ментальних умовах [13]. При цьому біопротекторна дія цитрату цинку на фоні свинцевої інтоксикації більш виразна, що робить його препаратом вибору порівняно з неорганічною формою металу.

У разі глибокого дефіциту мікроелементів в організмі можливе використання курсів полі- та моноелементних препаратів, провідним аспектом ефективності яких є диференційований підхід з урахуванням територіальних, статево-вікових, фізіологічних чи патологічних особливостей організму, вид та ступінь порушення мікроелементного статусу.

ВИСНОВКИ

1. Сформульовано методологічні засади концептуальної моделі управління ризиком розвитку екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення, що включає комплекс поетапних заходів: еколого-гігієнічний моніторинг, характеристика екологічної безпеки, дослідження соціальної складової екологічної безпеки, гігієнічна діагностика впливу екологічних чинників на соціальну складову екологічної безпеки, гігієнічне прогнозування, впровадження системи профілактичних заходів, оцінка їх якості та ефективності.

2. Встановлено, що важливою складовою заходів медико-біологічної профілактики є рання діагностика та прогнозування порушень мікроелементного статусу, фертильного потенціалу, репродуктивних розладів у населення із використанням прогностичних моделей та розрахункових критеріальних значень маркерів експозиції, а також гігієнічних детермінант репродуктивного здоров'я – високочутливих маркерів екологічно зумовленого впливу.

3. Доведено, що використання пектинвмісних препаратів та органічних форм цинку для елімінації ксенобіотиків є високоефективним засобом з нормалізації мікроелементного статусу та попередження донозологічних змін у генеративній системі людини, зниження частоти репродуктивних розладів у населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білецька Е.М. Селен у довіклілі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми / Е.М. Білецька, Н.М. Онул. – Дніпропетровськ: Акцент, 2013. – 292 с.

2. Біопротекторна дія цинку на фоні свинцевої інтоксикації під час вагітності / Е.М. Білецька, О.В. Антонова, Т.А. Головкова [та ін.]. // Санітарний лікар України. – 2010. – № 2. – С. 79-104.

3. Индивидуальная биокоррекция экологозависимых состояний у критических групп населения / Э.Н. Белецкая, Н.М. Онул, В.И. Главацкая [и др.] // Гигиена и санитария. – 2014. – № 2. – С. 34-37.

4. Использование биологически активных веществ в профилактике токсического действия некоторых тяжелых металлов / Т.Д. Дегтярева,

Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 71-73.

5. Качинський А.Б. Екологічна безпека України: системний аналіз перспектив покращення / А.Б. Качинський. – Київ: НІСД, 2001. – 312 с.

6. Кундиев Ю.И. Химическая безопасность в Украине / Ю.И.Кундиев, И.М. Трахтенберг. – Київ: Авіцена, 2007. – 71 с.

7. Сердюк А.М. Медико-екологічні передумови демографічної кризи в Україні та шляхи їх подолання / А.М. Сердюк // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, №3. – С. 486-502.

8. Спиричев В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский. – Новосибирск, 2004. – 547 с.

9. Стусь В.П. Особливості поєданого впливу радіаційних та хімічних чинників інтенсивного про-

мислового регіону на сечостатеву систему / В.П. Стусь. – Дніпропетровськ: Пороги, 2009. – 352 с.

10. Тимченко О.І. Загрози для здоров'я населення від впливу антропогенних чинників та можливості їх попередження / О.І. Тимченко. – Київ: Полімед, 2005. – 265с.

11. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М.Трахтенберг. – Київ: Авіцена, 2011. – 120 с.

12. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматов. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

13. Beletskaya E.N. Morphological changes of fetoplacental barrier during lead intoxication and under the condition of correcting zinc influence / E.N. Beletskaya, N.M. Onul // Austrian J. Technical and Natural Sciences. – 2014. – N 5-6. – P. 38-42.

REFERENCES

1. Bilets'ka EM, Onul NM. [Selenium in the environment: ecological and hygienic aspects]. Dnipropetrovsk: Aktsent. 2013;292. Ukrainian.

2. Bilets'ka EM, Antonova OV, Golovkova TA. [Bioprevention of eco-dependent pathology development at critical sections of the population of industrial cities]. Metodichni rekomendatsii (MR 2.2.12-164-2009). Sanitarniy likar Ukraini. 2010;2:79-104. Ukrainian.

3. Beletskaya EN, Onul NM, Glavatskaya VI. [Individual correction of ecologically dependent conditions in critical populations groups]. Gigiena i sanitariya. 2014;2:34-37. Russian.

4. Degtyareva TD, Katsnel'son BA, Privalova LI. [The use of biologically active substances in the prevention of the toxic effect of some heavy metals]. Gigiena i sanitariya. 2001;6:71-73. Russian.

5. Kachins'kiy AB. [Environmental safety of Ukraine: a systematic analysis of improving prospects]. K.: NISD, 2001;312. Ukrainian.

6. Kundiev YuI, Trakhtenberg IM. [Chemical Safety in Ukraine]. K.: Avitsena. 2007;71. Russian.

7. Serdyuk AM. Medical and environmental prerequisites of demographic crisis in Ukraine and ways to

overcome them. Zhurn. AMN Ukraini. 2007;13(3):486-502. Ukrainian.

8. Spirichev VB, Shatnyuk LN, Poznyakovskiy VM. [Food fortification with vitamins and minerals]. Novosibirsk. 2004;547. Russian.

9. Stus' VP. [Features of combined effect on urinary system of radiation and chemical factors of intensive industrial region]. Dnipropetrovsk: «Porogi». 2009;352. Ukrainian.

10. Timchenko OI. [Threats to public health from the effects of anthropogenic factors and their possible prevention]. K.: Polimed. 2005;265. Ukrainian.

11. Trakhtenberg IM. [Preventive medical toxicology and ecology]. K.: Avitsena. 2011;120. Ukrainian.

12. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paranko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the environment and their impact on the reproductive function of women]. D.: ART-PRESS. 2004;148. Russian.

13. Beletskaya EN, Onul NM. Morphological changes of fetoplacental barrier during lead intoxication and under the condition of correcting zinc influence. Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. 2014;5-6:38-42.

Стаття надійшла до редакції
17.07.2015



УДК 617.7-053.2-036+614.1:314.44 (477)

**О.П. Вітовська,
О.М. Савіна***

СТРУКТУРА ТА ЧАСТОТА ХВОРОБ ОКА ТА ПРИДАТКОВОГО АПАРАТУ У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» *
вул. В. Чорновола, 28, Київ, 01135, Україна
Vogomolets National Medical University
T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine
National Children's Specialized Hospital "Oxmatdyt" *
Chornovil st., 28, Kyiv, 01135, Ukraine
e-mail: doctor.savina@gmail.com

Ключові слова: хвороби ока та придаткового апарату, питома вага, поширеність, захворюваність
Key words: eye and adnexa diseases, specific weight, prevalence, sickness rate

Реферат. Структура и частота заболеваний глаз и придаточного аппарата у детей в Украине. **Витовская О.П., Савина Е.М.** Цель работы - оценка частоты и структуры болезней глаза и придаточного аппарата. Используются данные ведомственной статистической отчетности МОЗ Украины (форма 12) за 2005-2014 гг. Удельный вес, распространенность и заболеваемость определялись для: конъюнктивита и других заболеваний конъюнктивы, катаракты, миопии – среди детей 0-17 лет; косоглазия – среди детей 0-14 лет; глаукомы и атрофии зрительного нерва – среди подростков 15-17 лет. Результаты. Среди болезней глаза и придаточного аппарата у детей чаще всего определялась миопия (28,26±0,02%), конъюнктивит (20,12±0,01%) и косоглазие (7,87±0,01%), в частности среди впервые выявленных заболеваний глаз их доля составила соответственно 13,89±0,02%, 44,06±0,03% и 2,24±0,01%. Распространенность болезней глаза и придаточного аппарата среди детей в Украине составила 102,05±0,03%, в частности впервые выявленных заболеваний – 45,90±0,02%.

Abstract. The structure and sickness rate of eye and adnexa diseases in children in Ukraine. **Vitovska O.P., Savina O.M.** The purpose of the work is to estimate sickness rate and patterns of eye and adnexa diseases. The data of departmental statistical reports of Ministry of Health of Ukraine (form 12) for 2005-2014 years, period were used. The specific weight, prevalence and sickness rate were determined for the following diseases: conjunctivitis and other diseases of the conjunctiva, cataract, myopia - among children aged 0-17 years; strabismus - among children aged 0-14 years; glaucoma and optic nerve atrophy - among adolescents aged 15-17 years. Results. Among children's eye and adnexa diseases the following diseases were identified the most often: myopia (28,26 ± 0,02)%, conjunctivitis (20,12±0,01)% and strabismus (7,87±0,01)%; particularly among new cases of eye diseases their proportions were 13,89±0,02%, 44,06±0,03% and 2,24±0,01% correspondingly. The prevalence of eye and adnexa diseases among children in Ukraine was 102,05±0,03%, and 45,90±0,02% especially for newly diagnosed diseases.

Реабілітація сліпих і слабозорих – це державний обов'язок, який забезпечується деклараціями і рекомендаціями ООН і ВООЗ [2, 3, 5]. У 2004 році до міжнародної Глобальної програми ВООЗ «VISION-2020: Право на зір», метою якої є ліквідація сліпоти і слабозорості, які можна попередити завдяки використанню доступних ресурсів системи охорони здоров'я, приєдналась і Україна. Згідно з даними ВООЗ, кількість людей з порушеннями зору в світі безперервно зростає. У 1990 році було 38 млн сліпих і майже 110 млн слабозорих. У 1996 році показники досягли 45 і 135 млн відповідно, а до 2020 року очікується подвоєння кількості сліпих людей (76 млн). Поширеність дитячої сліпоти у світі в 1990 році становила 0,08%. Тепер, за останніми даними ВООЗ, у світі налічується 1,4 млн сліпих дітей.

Поширеність дитячої сліпоти становить від 0,3/1000 у розвинених країнах до 1,5/1000 у дуже бідних. Хоча кількість сліпих дітей здається відносно низькою, існує таке поняття як «строк майбутніх сліпих років» (число сліпих * тривалість їх життя), і ця цифра становить 75 млн сліпих років. Майже щохвилини у світі з різних причин втрачає зір одна дитина.

Між тим близько 40% випадків дитячої сліпоти можна запобігти або вилікувати їх (аномалії рефракції, катаракта, глаукома, кератомалачія і рубцювання рогівки внаслідок запальних інфекційних захворювань, ретинопатія недоношених).

Основні причини зниження зору у дітей змінюються з часом. В останні роки зменшується частка хвороб рогівки у країнах, що розвиваються, і на перший план виступає катаракта.

Частка ретинопатії недоношених у країнах із середнім достатком зростає. Підвищується також рівень міопії, особливо в країнах Південно-Східної Азії. За оцінками ВООЗ, 153 млн людей у світі мають порушення зору внаслідок некоригованих аномалій рефракції, які є основною причиною зорових порушень у дітей віком до 15 років.

Невиявлені та неліковані розлади зору, такі як амбліопія, косоокість і аномалії рефракції, є основними проблемами здоров'я очей дітей у США. Рідше зустрічаються ретинопатії недоношених, вроджені вади, діабетична ретинопатія та ретинобластома. Більше ніж чверть дітей шкільного віку в цій країні страждають на розлади зору, яких можна було б уникнути, якби хвороба діагностувалася й адекватно лікувалася в дошкільному періоді [11].

У США в 2002 році показник поширеності очних хвороб для дітей віком до 17 років був 25 на 1 000 і коливався залежно від віку дітей, раси, доходів сім'ї. [7]. Розповсюдженість у 2007 році лишилася тією ж (25 на 1 000) [6].

Згідно з даними дослідження, що проводилося у спеціалізованому офтальмологічному відділенні Федерального університету м. Гоянія (Бразилія) за звертаннями пацієнтів віком до 15 років (2408 випадків звернень), найчастіше зустрічались у дітей інфекційні (26,4%) і алергічні (21,7%) кон'юнктивіти, блефарити (7,3%), халазіони (3,6%), косоокість (12,06%), захворювання сітківки і скловидного тіла (2,6%), катаракта (2,6%) та стани, зумовлені недоношеністю й цукровим діабетом. З аномалій рефракції більшість аметропій становили: далекозорість (46,9%) та астигматизм (42,2%). Ці дані, за оцінками дослідників, співпадали в цілому з результатами, отриманими в інших сучасних наукових роботах, виконаних у країні [10].

За даними ВООЗ, витрати на дитячу сліпоту становлять 3%, на некориговані аномалії рефракції - 18% від усіх світових витрат на охорону здоров'я. Згідно з розрахунками, у США витрати на зорові розлади та інвалідність по зору становлять 68 млрд \$. Це медичні та додаткові витрати і втрати [9]. Згідно з іншим дослідженням, позитивні витрати, пов'язані з порушеннями зору, дорівнюють у США 601 000 \$ на людину [8].

Визнається також, що значна кількість людей у розвинених країнах мають успадковану патологію очей. Показано, що спадкові хвороби становлять від 60 до 90% всіх причин зниження зору у дітей [1]. Вони проявляються вже в новонароджених і в ранньому дитячому віці та є

причиною сліпоти і слабозорості, що викликає тяжке обмеження життєдіяльності. У зв'язку з цим з'являється необхідність у налагодженні системи реабілітації таких хворих протягом усього їхнього життя: лікування, диспансерний нагляд, соціальна адаптація, початкова і спеціальна освіта, матеріальне і правове забезпечення та інше. Для всіх цих заходів необхідні знання щодо частоти та структури хвороб ока та додаткового апарату, визначення та оцінка яких і стали завданнями представленого дослідження.

Мета роботи – оцінити частоту та структуру хвороб ока та додаткового апарату у дітей в Україні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Як первинні матеріали використані дані відомчої звітності МОЗ України (форма 12). Загалом розглянуто 8431437 випадків хвороб ока та додаткового апарату серед 82620496 дітей 0-17 років, чисельність яких взята з відомостей Державного комітету статистики України. Період спостереження – 2005-2014 рр. та по п'ятирічних періодах окремо.

Поширеність захворювань розглядали як рівень усіх зареєстрованих хвороб за календарний рік: гострих і хронічних, виявлених як в поточному, так і в попередні роки [4].

Захворюваність визначали як рівень вперше зареєстрованих хвороб за календарний рік на певній території; при цьому враховувались всі гострі та вперше встановлені протягом року хронічні захворювання [4].

Оцінювали структуру хвороб ока та додаткового апарату, в т.ч. серед випадків патології, виявленої вперше.

Питому вагу, поширеність та захворюваність визначали для:

- кон'юнктивіту та інших захворювань кон'юнктиви, катаракти, міопії (короткозорості) – серед дітей 0-17 років;
- косоокості – серед дітей 0-14 років;
- глаукоми та атрофії зорового нерву – серед підлітків 15-17 років.

Питому вагу визначали у %, поширеність та захворюваність – у ‰ на 1 тис. відповідного дитячого населення (для глаукоми та атрофії зорового нерву, захворюваності на катаракту – на 10 тис. дітей відповідного віку). Різницю між показниками визначали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Питома вага серед усіх хвороб ока та додаткового апарату у дітей 0-17 років в Україні становила: для кон'юнктивіту та інших

захворювань кон'юнктиви $20,12 \pm 0,01\%$, міопії – $28,26 \pm 0,01\%$, катаракти – $0,26 \pm 0,02\%$ (табл. 1).

Питома вага косоокості серед всіх хвороб ока та придаткового апарату серед дітей віком 0-14 років за 2005-2014 рр. дорівнювала $7,87 \pm 0,01\%$, глаукоми у підлітків – $0,04 \pm 0,01\%$, атрофії зорового нерву – $0,45 \pm 0,01\%$.

У 2010-2014 рр. порівняно з 2005-2009 рр. серед хвороб ока та придаткового апарату відбулися зміни питомої ваги. Зафіксовано її:

- підвищення для кон'юнктивіту – з $19,90 \pm 0,02$ до $20,35 \pm 0,02\%$ та міопії – з $27,18 \pm 0,02$ до $29,41 \pm 0,02\%$;

- зниження для катаракти – з $0,29 \pm 0,01$ до $0,23 \pm 0,01\%$, косоокості – з $8,10 \pm 0,02$ до $7,63 \pm 0,02\%$, глаукоми – з $0,05 \pm 0,01$ до $0,04 \pm 0,01\%$ та атрофії зорового нерву – з $0,46 \pm 0,01$ до $0,44 \pm 0,01\%$.

За 10 років дослідження (2005-2014 рр.) поширеність хвороб ока та придаткового апарату серед дітей віком 0-17 років в Україні становила $102,05 \pm 0,03\%$ (табл. 1). Співвідношення між найменшим і найбільшим значенням поширеності хвороби в областях було двократним і коливалось від $74,42 \pm 0,15\%$ у Закарпатській області до $150,70 \pm 0,17\%$ у м. Києві.

Таблиця 1

Питома вага хвороб ока та придаткового апарату серед дітей, Україна, %, 2005-2014 рр.

Нозології	Періоди, роки		
	2005-2009	2010-2014	2005-2014
Серед усіх хвороб ока			
кон'юнктивіт	$19,90 \pm 0,02$	$20,35 \pm 0,02$	$20,12 \pm 0,01$
катаракта	$0,29 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$
міопія	$27,18 \pm 0,02$	$29,41 \pm 0,02$	$28,26 \pm 0,02$
косоокість	$8,10 \pm 0,02$	$7,63 \pm 0,02$	$7,87 \pm 0,01$
глаукома	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
атрофія зорового нерву	$0,46 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,01$
Серед вперше виявлених хвороб ока			
кон'юнктивіт	$44,02 \pm 0,04$	$44,10 \pm 0,04$	$44,06 \pm 0,03$
катаракта	$0,10 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
міопія	$13,29 \pm 0,02$	$14,51 \pm 0,03$	$13,89 \pm 0,02$
косоокість	$2,24 \pm 0,01$	$2,25 \pm 0,01$	$2,24 \pm 0,01$
глаукома	$0,01$	$0,01$	$0,01$
атрофія зорового нерву	$0,14 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$

З 2005 р. до 2010 р. в Україні відбувалося поступове зростання величини показника – з $98,45 \pm 0,10\%$ до $105,57 \pm 0,11\%$ відповідно, з наступним суттєвим зниженням у 2014 р. до $95,47 \pm 0,11\%$ (рис. 1).

Поширеність очних хвороб за 10 років становила (табл. 2):

- кон'юнктивіту та інших захворювань кон'юнктиви – $20,53 \pm 0,02\%$, міопії – $28,84 \pm 0,02\%$; катаракти – $0,27 \pm 0,01\%$ серед дітей у віці 0-17 років;

- косоокості – $7,09 \pm 0,01\%$ серед дітей 0-14 років;

- глаукоми – $0,64 \pm 0,02$ на 10 тис., атрофії зорового нерву – $6,67 \pm 0,06$ на 10 тис. підлітків серед підлітків віком 15-17 років.

У 2010-2014 рр. порівняно з 2005-2009 рр. відбулася зміна показника поширеності. Зафіксовано його:

- підвищення для хвороб ока та придаткового апарату в цілому – з $100,83 \pm 0,05$ до $103,37 \pm 0,05\%$, в т.ч. для кон'юнктивіту – з $19,17 \pm 0,05$ до $21,50 \pm 0,05\%$, міопії – з $27,40 \pm 0,02$ до $30,40 \pm 0,03\%$ та атрофії зорового нерву – з $6,22 \pm 0,08$ до $7,27 \pm 0,10$ на 10 тис. дітей;

- зниження для катаракти – з $0,30 \pm 0,01$ до $0,23 \pm 0,01\%$ та косоокості – з $7,35 \pm 0,01$ до $6,83 \pm 0,01\%$;

- величина показника залишилась незмінною для глаукоми.

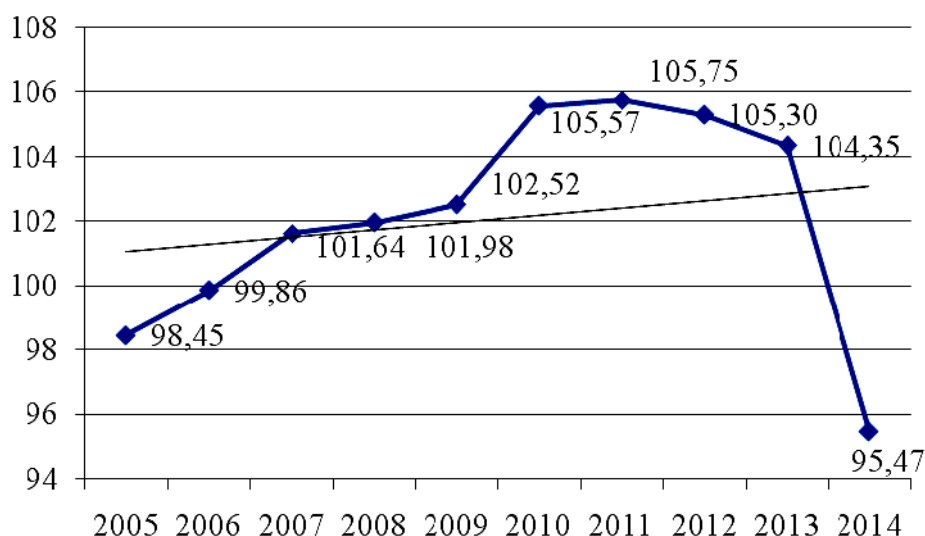


Рис. 1. Поширеність хвороб ока та придаткового апарату серед дітей 0-17 років, Україна, %, 2005-2014 рр.

Щодо вперше виявленої патології, то питома вага серед усіх вперше виявлених хвороб ока та придаткового апарату у дітей 0-17 років в Україні дорівнювала: для кон'юнктивіту та інших захворювань кон'юнктиви $44,06 \pm 0,03\%$, для міопії – $13,89 \pm 0,02\%$, для катаракти – $0,09 \pm 0,01\%$ (табл. 1).

Питома вага косоокості серед вперше виявлених хвороб ока та придаткового апарату у дітей 0-14 років становила $2,24 \pm 0,01\%$, глаукоми у підлітків – $0,01\%$, атрофії зорового нерву – $0,13 \pm 0,01\%$.

Таблиця 2

Частота хвороб ока та придаткового апарату серед дітей, Україна, %, 2005-2014 рр.

Нозології	Періоди, роки		
	2005-2009	2010-2014	2005-2014
Поширеність			
хвороби ока	$100,83 \pm 0,05$	$103,37 \pm 0,05$	$102,05 \pm 0,03$
кон'юнктивіт	$20,06 \pm 0,02$	$21,04 \pm 0,02$	$20,53 \pm 0,02$
катаракта	$0,30 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$
міопія	$27,40 \pm 0,02$	$30,40 \pm 0,03$	$28,84 \pm 0,02$
косоокість	$7,35 \pm 0,01$	$6,83 \pm 0,01$	$7,09 \pm 0,01$
глаукома *	$0,63 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,02$
атрофії зорового нерву *	$6,22 \pm 0,08$	$7,27 \pm 0,10$	$6,67 \pm 0,06$
Захворюваність			
хвороби ока	$44,86 \pm 0,03$	$47,03 \pm 0,03$	$45,90 \pm 0,02$
кон'юнктивіт	$19,75 \pm 0,02$	$20,74 \pm 0,02$	$20,22 \pm 0,02$
катаракта *	$0,44 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$
міопія	$5,96 \pm 0,01$	$6,82 \pm 0,01$	$6,38 \pm 0,01$
косоокість	$1,02 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,01$
глаукома *	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$
атрофії зорового нерву *	$0,61 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,02$

Примітка. * – на 10 тис. дітей відповідного віку

У 2010-2014 рр. порівняно з 2005-2009 рр. серед вперше виявлених хвороб ока та придаткового апарату відбулися зміни питомої ваги. Показано її:

- збільшення для міопії – з $13,29 \pm 0,02$ до $14,51 \pm 0,03\%$;
- зменшення для катаракти – з $0,10 \pm 0,01$ до $0,08 \pm 0,01\%$ та атрофії зорового нерву – з $0,14 \pm 0,01$ до $0,12 \pm 0,01\%$;
- залишилась незмінною для кон'юнктивіту, косоокості, глаукоми.

За 10 років дослідження (2005-2014 рр.) захворюваність дітей 0-17 років на хвороби ока та придаткового апарату в Україні становила $45,90 \pm 0,02\%$ (табл. 2). Співвідношення між найменшим і найбільшим значенням захворюваності було двократним і коливалось від $33,55 \pm 0,13\%$ у Чернігівській області до $68,87 \pm 0,12$ та $68,33 \pm 0,15\%$ у Рівненській та Харківській областях відповідно.

З 2006 р. до 2011 р. в Україні відбувалося поступове зростання показника – з $43,80 \pm 0,07\%$ до $48,40 \pm 0,08\%$ відповідно з наступним зниженням у 2014 р. до $43,46 \pm 0,07\%$ (рис. 2).

Захворюваність за 10 років спостереження дорівнювала:

- для кон'юнктивіту та інших захворювань кон'юнктиви – $20,22 \pm 0,02\%$, міопії – $6,38 \pm 0,01\%$, катаракти – $0,41 \pm 0,01$ на 10 тис. дітей у віці 0-17 років;
- косоокості – $1,03 \pm 0,01\%$ серед дітей 0-14 років;
- глаукоми – $0,06 \pm 0,01$ на 10 тис., атрофії зорового нерву – $0,62 \pm 0,02$ на 10 тис. підлітків у підлітків віком 15-17 років.

У 2010-2014 рр. порівняно з 2005-2009 рр. відбулися зміни величини захворюваності. Виявлено її:

- зростання для усіх хвороб ока та придаткового апарату серед дітей – з $44,86 \pm 0,03$ до $47,03 \pm 0,03\%$, в т.ч. на кон'юнктивіт – з $19,75 \pm 0,02$ до $20,74 \pm 0,02\%$ та міопію – з $13,29 \pm 0,02$ до $14,51 \pm 0,03\%$;
- зменшення для катаракти – з $0,44 \pm 0,01$ до $0,37 \pm 0,01$ на 10 тис. дітей;
- залишилась незмінною для косоокості, глаукоми та атрофії зорового нерву.

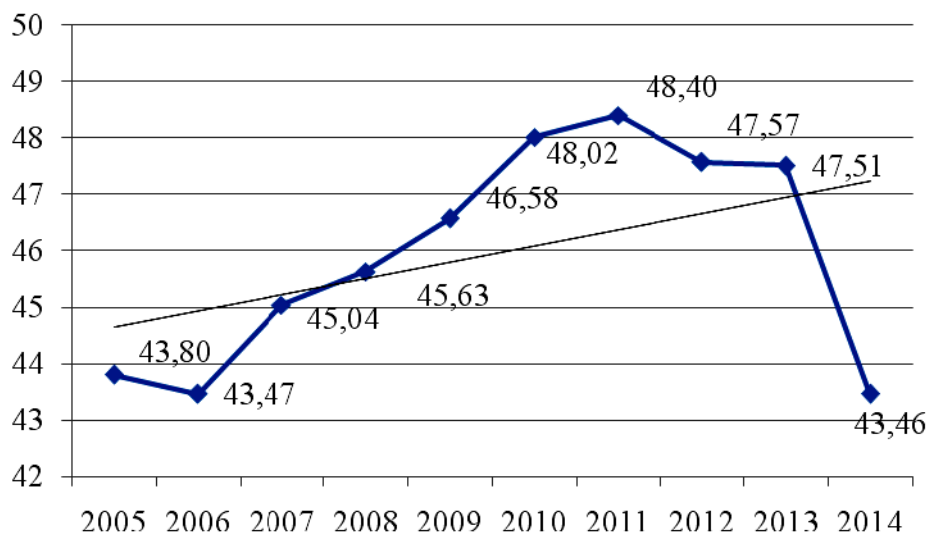


Рис. 2. Захворюваність дітей 0-17 років на хвороби ока та придаткового апарату, Україна, %, 2005-2014 рр.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей протягом 2005-2014 рр. найчастіше виявлялася міопія – $28,26 \pm 0,02\%$, кон'юнктивіт – $20,12 \pm 0,01\%$ та косоокість – $7,87 \pm 0,01\%$, в т.ч. серед вперше зареєстрованих хвороб ока їхня частка дорівнювала $13,89 \pm 0,02\%$, $44,06 \pm 0,03\%$ та $2,24 \pm 0,01\%$ відповідно. На атрофію зорового нерву, катаракту та глаукому припадало відповідно $0,45 \pm 0,01$, $0,26 \pm 0,01$ та $0,04 \pm 0,01\%$ серед усіх хвороб,

зокрема $0,13 \pm 0,01$, $0,09 \pm 0,01$ та $0,01\%$ відповідно серед вперше виявлених хвороб ока.

2. Виявлено, що поширеність хвороб ока та придаткового апарату серед дітей віком 0-17 років в Україні (2005-2014 рр.) становила $102,05 \pm 0,03\%$, зокрема $45,90 \pm 0,02\%$ вперше виявлених хвороб. До 2013 р. відмічалось поступове зростання величини показників частоти, а у 2014 р. – зниження, що може бути пояснене зменшенням доступу до надання офтальмологічної

допомоги (зменшення кількості лікарів, фінансовий стан населення тощо). Але цей факт потребує подальшого моніторингу та додаткового розгляду.

3. Звернуто увагу на те, що косоокість визначається у звітних формах МОЗ України лише

серед дітей 0-14 років, а глаукома й атрофія зорового нерву – тільки серед підлітків 15-17 років. Для визначення реального внеску цієї патології в тягар очних хвороб серед дітей потрібно вдосконалення звітних форм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Врожденно-наследственная патология органа зрения и пути совершенствования службы охраны зрения детей в республике Дагестан / А.-Г.Д. Алиев, И.Г. Эфендиева, Ш.М. Гасанова [и др.] // Рос. педиатр. офтальмология. – 2010. – № 3. – С. 4-5.

2. Декларация о правах инвалидов от 9 декабря 1975 г. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_117, вільний.

3. Конвенція про права дитини, схвалена резолюцією 44/25 Генеральної Асамблеї ООН від 20 листопада 1989 року [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_021, вільний.

4. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

5. Стандартные правила обеспечения равных возможностей для инвалидов: Резолюция 48/96 Генеральной Ассамблеи ООН от 20 декабря 1993 года. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_306, вільний.

6. Building a Comprehensive Child Vision Care System. A Report of the National Commission on Vision and Health. – Alexandria, VA, 2009.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Visual impairment and use of eye-care services and protective eyewear among children – United States, 2002 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2005. – Vol. 54. – P. 425-429.

8. Healthy People 2010. Progress Review: Vision and Hearing. October 21, 2008. <http://www.healthypeople.gov/data/2010prog/focus28/default.htm> (Accessed March 9, 2009).

9. National Eye Institute, Statistics and Data, http://www.nei.nih.gov/eyedata/hu_estimates.asp#table2 (Accessed February 28, 2008).

10. Prevalence of eye diseases and refractive errors in children seen at a referral center for ophthalmology in the central-west region, Brazil / Maria Nice Araujo Moraes Rocha; Marcos Pereira de Ávila [et al.] // Rev. Bras. Oftalmol. – 2014. – Vol. 73, N 4. – P. 225-229.

11. Vision Council of America (2004). A Summary of Medical Literature on Vision Screenings and Eye Exams, 2004. http://www.2020advocacy.com/s_2020/images/PDFs/StudiesSummary2004.pdf (Accessed February 26, 2008).

REFERENCES

1. Aliiev A-G D, Efendieva IG, Gasanova SM, et al. [Congenital-hereditary pathology and ways of improving the children's eye health services in Republic Dagestan]. Russian pediatric ophthalmology. 2010;3:4-5. Russian.

2. [Declaration on the Rights of Persons with Disabilities on 9 December 1975]. Access: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_117, free. Russian.

3. [Convention on the Rights of the Child, adopted by resolution 44/25 of the General Assembly on 20 November 1989]. Access: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_021, free. Ukrainian.

4. Edited by Voronenko JV, Moskalenko VF. [Social medicine and health organization]. Ternopil: Ukrmedknyga, 2000;680. Ukrainian.

5. [Standard Rules on the Equalization of Opportunities for Persons with Disabilities: Resolution 48/96 of the UN General Assembly on 20 December 1993]. Access: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_306, free. Russian.

6. Building a Comprehensive Child Vision Care System. A Report of the National Commission on Vision and Health, June 2009.

7. Centers for Disease Control and Prevention (2005). Visual impairment and use of eye-care services and protective eyewear among children – United States, 2002. Morbidity and Mortality Weekly Report, 54:425-9.

8. Healthy People 2010. Progress Review: Vision and Hearing. October 21, 2008. <http://www.healthypeople.gov/data/2010prog/focus28/default.htm>. Accessed March 9, 2009.

9. National Eye Institute, Statistics and Data, http://www.nei.nih.gov/eyedata/hu_estimates.asp#table2. Accessed February 28, 2008.

10. Maria Nice Araujo Moraes Rocha, Marcos Pereira de Ávila, et al. Prevalence of eye diseases and refractive errors in children seen at a referral center for ophthalmology in the central-west region, Brazil. Rev Bras Oftalmol. 2014;73(4):225-9.

11. Vision Council of America (2004). A Summary of Medical Literature on Vision Screenings and Eye Exams, 2004. http://www.2020advocacy.com/s_2020/images/PDFs/StudiesSummary2004.pdf. Accessed February 26, 2008.

Стаття надійшла до редакції
01.07.2015

Г.О. Ревенко¹,
Л.Р. Шостакович-Корецька¹,
В.В. Маврутенков¹,
І.В. Будаєва¹,
С.А. Галущенко¹,
Т.М. Ковальова²,
А.Г. Жуковцова²,
О.Л. Свешнікова²

ОСОБЛИВОСТІ ПРОФЕСІЙНОГО САМОВИЗНАЧЕННЯ СТАРШОКЛАСНИКІВ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹
кафедра інфекційних хвороб
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
КЗО „Спеціалізована школа № 67 еколого-економічного профілю” ДМР²
Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹
Department of Infectious Diseases
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
МЕЕ «Specialized Ecology - Ekonomical school N 67» of Dnipropetrovsk City Coinsil²
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: vvmavr@yandex.ua

Ключові слова: профорієнтація, самовизначення, старшокласники, професія
Key words: career guidance, self-determination, senior pupils, profession

Реферат. Особенности профессионального самоопределения старшеклассников на современном этапе. Ревенко Г.А., Шостакович-Корецкая Л.Р., Маврутенков В.В., Будаева И.В., Галущенко С.А., Ковалева Т.Н., Жуковцова А.Г., Свешникова О.Л. Целью работы был анализ мотивационных аспектов профессиональной ориентации старшеклассников. Показано, что эмоциональная направленность современной молодежи имеет прагматичный характер: материальное и личное благополучие, возможность выжить в современном социуме, выгодное трудоустройство, найти обеспеченного спутника жизни, „завести хороших спонсоров”, „иметь богатых покровителей”, „избежать службы в армии”. Не ценятся гражданские устремления („служение” людям, обществу, государству). Отсутствие достаточно глубокой профессиональной направленности у выпускников не исключает возможности ее формирования во время обучения в институте. Поэтому задача школы (семьи и общества) состоит в том, чтобы выбор профессии являлся логическим следствием постепенного повышения уровня профессиональной направленности. Чтобы решить эти проблемы, необходимо, в первую очередь, проводить систематизированную профориентационную работу в школах, начиная постепенно вводить детей в мир профессий со средних классов.

Abstract. The particularities of senior pupils' professional self-determination at up-to-date world. Revenko G.O., Shostakovych-Koretska L.R., Masvrutenkov V.V., Budayeva I.V., Galushenko S.A., Kovaliova T.M., Zhukovtsova A.G., Svechnikova O.L. The aim of the work was assaying motivational aspects of senior pupils' career guidance. Today the emotional focus of young people is pragmatic: material and personal well-being, the ability to survive in modern society, profitable employment, meeting well-to-do life partner, "having good sponsors," "rich patron", "avoiding army service". Civil loadings such as service of the country and society aren't appreciated. The lack of sufficiently deep professional orientation of graduates does not preclude its formation during period of training at higher educational institutions. Therefore, the task of the school (family and community) consists in choosing of profession which is logical consequence of gradually increasing professional orientation. To solve these problems, first of all, it is necessary to conduct systematic vocational guidance at schools, starting to gradually introduce children into the world of professions beginning with middle classes.

Проблема професійного самовизначення старшокласників, уявлення про своє професійне "Я" тих, хто завтра вийде на ринок праці і буде продуктивною силою суспільства, є надзвичайно актуальною. Професійне самовизначення особистості - це складний і тривалий процес, що

охоплює значний період життя. Його ефективність, як правило, визначається ступенем узгодженості психологічних можливостей людини зі змістом та вимогами майбутньої професійної діяльності, а також сформованість

особистих здатностей адаптуватися щодо соціально-економічних умов [3].

Розпад СРСР і зміна політики на початку 90-х років призвели до зниження актуальності профорієнтації серед молоді. У зв'язку з переходом на ринкову економіку держава відмовилася від планування і гарантій у сфері освіти та працевлаштування своїх громадян. Стихийність сучасного ринку працевлаштування призвела до появи в нашому суспільстві такого соціального явища як безробіття, що, в свою чергу, зумовило створення державної служби зайнятості. Вектор сучасного ринку праці спрямований не на профорієнтаційну роботу, а на сприяння у працевлаштуванні. Починаючи з кінця 90-х та на початку 2000-х років у школах активізувалась діяльність з активізації профорієнтаційної роботи, яка, на жаль, і по теперішній час знаходиться на початковому рівні. Насамперед немає єдиної централізованої системи, що дозволило би формувати майбутній ринок працевлаштування, виділяти пріоритетні напрямки [1, 2].

До труднощів життєвого самовизначення в юнаків сьогодні додається різноманіття складних соціальних проблем, зумовлених перетвореннями в нашому суспільстві. Ситуація, коли відбувається різка зміна способу життя та соціальної поведінки, коли трапляється переоцінка та відторгнення деяких традиційних, моральних та світоглядних уявлень, а нові „цінності” викликають багато сумнівів, призводить до появи нових стереотипів поведінки у молоді. В умовах загальної нестабільності загострюється ймовірність прийняття спонтанних, непродуманих, а іноді й достатньо абсурдних рішень [6].

За оцінками фахівців [5], старшокласники стають критичнішими, самостійнішими, прагматичнішими, більш амбіційними; нічого не сприймають на віру, не поспішають погоджуватися з чужими думками, судженнями, оцінками, вимагають доказовості. Але незважаючи на „юнацький максималізм”, сучасні старшокласники більш песимістично ставляться до можливостей свого внеску в зміну соціальних процесів, але більш оптимістично дивляться на

своє майбутнє, вірять у можливість свого особистого успіху в житті. Особистий успіх більшість учнів пов'язують з необхідністю отримання вищої освіти як засобу просування кар'єрними сходами. Не втратили свого значення такі цінності, як "суспільне визнання", "активна життєва позиція".

Дуже часто старшокласникам при великій кількості навчальних закладів важко зробити оптимальний професійний вибір. Це відбувається, насамперед, через недостатню профорієнтаційну роботу (випускники не досить добре уявляють, яка майбутня спеціальність буде повністю влаштовувати їх мотиваційні інтереси).

Мета роботи - провести аналіз мотиваційних аспектів професійної орієнтації старшокласників у виборі майбутньої діяльності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було проведено анкетування 120 старшокласників, з яких було $n = 50$ учнів 10-х та $n = 70$ учнів 11-х класів загальноосвітньої школи № 67 м. Дніпропетровська. Всім учням було проведено анонімне анкетування, спрямоване на визначення їхньої схильності та готовності до вибору майбутньої професії. Анкету було розроблено безпосередньо авторами дослідження. Анкетування відбувалось анонімно, виключно на добровільних умовах. Наводимо питання, які ставились перед учнями – „Чим би Ви хотіли займатися після закінчення школи?”, „Чи визначились Ви з вибором професії?”, „Ким би Ви хотіли стати після закінчення школи?”, „Хто впливає на Ваш вибір?”, „Які Ваші дії у разі невдачі при вступі до обраного навчального закладу?”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз відповідей показав, що пріоритетом для переважної більшості школярів (майже 90 % респондентів) було подальше навчання у Вищих навчальних закладах (табл. 1). Цей факт свідчить про високу мотивацію учнів до реалізації власних амбіцій у сучасному соціумі через тривалий шлях навчання.

Таблиця 1

Аналіз майбутньої діяльності учнів після закінчення школи

Майбутня діяльність	Кількість учнів (n, %)
Навчання у ВНЗ	104 (87%)
Інший варіант	11 (9%)
Відпочити і розважитися	3 (2,5%)
Вигідний шлюб	2 (1,5%)

Ніхто не вибрав варіанти „працювати” або „служити в армії”.

Більшість юнаків (96%) уже визначились з обранням майбутньої професії після школи. Тематичний аналіз майбутніх професій показав, що близько половини молодих людей обирають ІТ-технології та роботу програміста (рис. 1).

На превеликий жаль, не виявлений інтерес до соціально спрямованих професій: науковця, вчителя, медика, або інженерних професій, представники яких виробляють матеріальні блага. Цей факт відображає перспективи нашого суспільства до комп'ютеризації, де місце інженерів та вчених перетворюється на місце програмістів, економістів.

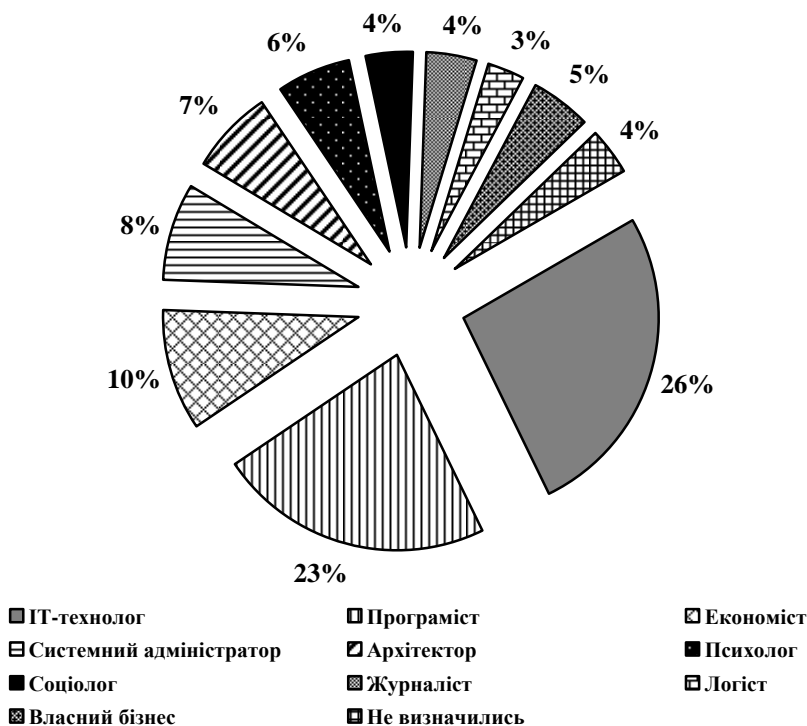


Рис. 1. Тематичний аналіз майбутніх професій

Аналіз факторів, які впливають на вибір майбутньої професійної діяльності, показав, що родина є головним чинником (табл. 2).

Цікаві додані респондентами відповіді „Я сам” - 6% та „Мої здібності” - 2%, що, по суті,

відображає вплив батьків, родини, тому що такі пріоритети і цінності культивуються в сім'ї.

Більшість респондентів планує у майбутньому вчитися у вітчизняних ВНЗ і поодинокі учні планують здобувати вищу освіту за кордоном – 4,8%.

Таблиця 2

Чинники впливу на вибір професії у школярів

Хто впливає на вибір професії?	(n, %)
Батьки	83 (72%)
Друзі	10 (9%)
Вчителі	8 (7%)
ЗМІ	5 (4%)
Інший варіант	9 (8%)

Чи розглядають наші респонденти ймовірність невдачі при вступі до обраного

навчального закладу і які їхні подальші дії? Не всі розглядають такий варіант: абсолютна

впевненість у кінцевому результаті – 22% школярів (в анкеті звучить трикратне „Вступлю!”, або жирно підкреслене, або з багатьма знаками оклику). Впевнені, що вступають – 26% респондентів, ще 24% учнів вказують на необхідність додаткової серйозної підготовки, „щоб не допустити невдачі”. Повторити вступ до ВНЗ через рік, щоб вчитися в обраному навчальному закладі, готові 12,5% старшокласників, вчитися в іншому ВНЗ у разі невдачі згодні 11,5% осіб. Свою „професійну” долю не визначили всього 4% учнів.

На питання про реалії працевлаштування за обраною професією більшість респондентів впевнено вважає можливим – 51,3% старшокласників. Третина юнаків (31,3%) вважають, що за кордоном ця професія більш затребувана, та 17,4% на це питання не відповіли зовсім.

ВИСНОВКИ

1. Емоційна спрямованість сучасної молоді має, перш за все, прагматичний характер: матеріальне й особисте благополуччя, здатність до виживання в сучасному соціумі, вигідне працевлаштування, знайти забезпеченого супутника (подругу) життя, "завести хороших спонсорів",

"мати заможних покровителів", "уникнути служби в армії". Не цінуються цивільні устремління (служіння людям, суспільству, державі), почуття патріотизму.

2. Спостерігається суперечливий характер процесу професійного самовизначення старшокласників у сучасному суспільстві: орієнтацію на здійснення усвідомленого вибору професії і в той же час посилення орієнтації на отримання диплому про вищу освіту. Ринкова, кризова ситуація з великою невизначеністю відображається зниженням показників впевненості у правильності обраної професії.

3. Відсутність досить глибокої професійної спрямованості у випускників не виключає можливості її формування в період навчання в інституті. Тому завдання школи (також сім'ї і суспільства) полягає в тому, щоб вибір професії виявлявся логічним наслідком поступового підвищення рівня професійної спрямованості.

4. Щоб вирішити ці проблеми, необхідно, в першу чергу, проводити систематизовану проф-орієнтаційну роботу в школах, починаючи з середніх класів поступово вводити дітей у світ професій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вітковська О.І. Психологічні умови професійного самовизначення випускників середніх шкіл у процесі профконсультації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. психол. наук: спец. 19.00.07 - «Педагогічна і вікова психологія» / О.І. Вітковська. – К., 2002. – 21 с.

2. Ігнатович О.М. Психологія професійної орієнтації в системі педагогічної освіти / О.М. Ігнатович // Актуальні проблеми професійної орієнтації та професійного навчання населення: матеріали VI Міжнарод. наук.-практ. конф. (29 – 30 листопада 2012р., м. Київ). Ч. 2 – К.: ІПК ДСЗУ, 2012. – С. 229-237.

3. Кравченко Т.В. Батьківське виховання і його вплив на професійне самовизначення дітей старшого шкільного віку / Т.В. Кравченко // Сучасний виховний процес: Сутність та виховний потенціал: матеріали звіту наук.-практ. конф. Інституту проблем виховання НАПН України за 2011 рік. – Івано-Франківськ: НАІР, 2012. – Вип2. – С. 230-232.

4. Мельник О.В. Профорієнтаційна робота зі школярами в умовах профільного навчання: наук.-метод. посіб. для вчителів / О.В. Мельник, І.Л. Уличний; за ред. О.В. Мельника. – К., 2008. – 120с.

5. Побірченко Н.А. Профорієнтація учнівської молоді: посібник / Н.А. Побірченко, А.А. Шайкова. – К.: Науковий світ, 2009 – 226 с.

6. Технології професійної орієнтації населення в умовах ринку праці / Н.А. Побірченко, Н.І. Литвинова, В.В. Синівський, О.Л. Мерзлякова [та ін.] – К.: Педагогічна думка, 2011 – 256 с.

7. Grinshpun S.S. Professional orientation of students in the United States / S.S. Grinshpun // Pedagogy. – 2009. – N 9. – P. 65-72.

8. Weidenthal C. An investigation of transition practices for middle school youth / C. Weidenthal, & C. Kochlar-Bryant // Career Development for Exceptional Individuals. – 2007. – N 18. – P. 147-157.

REFERENCES

1. Vitkovska OI. [Psychological conditions of professional self-determination of secondary school graduates in the process of professional consultation : author's thesis on degree of candidate in psychology sciences: spec. 19.00.07 - "Educational and Developmental Psychology"] O.I. Vitkovska. 2002;21. Ukrainian.

2. Ignatovich OM. [Psychology of vocational guidance system in pedagogical education]. Actual problems of professional orientation and professional training of population: materials of VI International scientific practical conference (29 - 30 November 2012., Kyiv) Part 2, K.: NCI DSZU, 2012;229-37. Ukrainian.

3. Kravchenko TV. [Parental education and its influence on professional self-determination of senior school age children]. Modern educational process: the nature and educational potential: materials of report of scientific-pract. conf. Of Institute of Problems of Education NAPS of Ukraine for 2011. Ivan Frankovsk: HAIP, 2012(2);230-2. Ukrainian.

4. Melnik OV, Ulychny IL. [Professional orientation of pupils in the conditions of profile training: scientific-method. guidances for teacher]. K., 2008;120. Ukrainian.

5. Pobirchenko NA. [Vocational guidance of students: manual]. K.: Naukovyi Svit, 2009;226. Ukrainian.

6. Pobirchenko NA. [Technologies of professional orientation of population in labor market conditions: joint mon]. K.: Pedagogichna dumka, 2011;256. Ukrainian.

7. Grinshpun SS. Professional orientation of students in the United States. Pedagogy, 2009;9:65-72.

8. Weidenthal C, & Kochlar-Bryant C. An investigation of transition practices for middle school youth. Career Development for Exceptional Individuals, 2007;18:147-57.

Стаття надійшла до редакції
02.07.2015



УДК 616.441-008.64-07-036

Т.П. Николаенко-Камышова К ПРОБЛЕМЕ ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ. ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ

КУ «Городская многопрофильная клиническая больница № 4» ОГА»

(гл. врач – к. мед. н. К.О. Чебанов)

ул. Ближняя, 31, Днепропетровск, 49000, Украина

ME «Multidisciplinary city clinical hospital N 4»

Blizhnyaya str., 31, Dnepropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: dr.nik4@rambler.ru

Ключевые слова: *хронические миелопролиферативные неоплазии, тромбо-геморрагические осложнения*

Key words: *chronic myeloproliferative disorders, thrombus-hemorrhagic complications*

Реферат. *Щодо проблеми тромбо-геморагічних ускладнень при хронічних мієлопроліферативних неоплазіях. Складний діагноз. Клінічний розгляд випадку. Ніколаєнко-Камышова Т.П. Порушення в системі гемостазу та судинні ускладнення є важливою клінічною проблемою, яка потребує ретельного вивчення з розробкою алгоритмів лікування і профілактики з метою уникнення рецидивуючих тромбозів. Тромбо-геморагічні ускладнення у хворих з хронічними мієлопроліферативними неоплазіями зумовлені наявністю плеторичного та мієлопроліферативного синдромів, про що свідчать показники гемограми (рівень еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, гематокрит) та гемостазіограми (порушення функції тромбоцитів, посилення фібринолізу). Питання необхідності проведення оперативного втручання та профілактика їх ускладнень у гематологічних хворих вважаються особливо складними. Розглянуто клінічний випадок з проявами тромбо-геморагічного синдрому у хворій на хронічну мієлопроліферативну неоплазію. Діагноз вперше був встановлений в умовах хірургічного стаціонару при необхідності негайного вирішення питання щодо проведення хірургічного втручання. Критичність ситуації була зумовлена швидким погіршенням стану з порушенням життєвих функцій. Проведення диференційної діагностики потребує застосування допоміжних досліджень УЗД, КТ, визначення показників гемостазіограми, гемограми та проведення їх моніторингу, особливо у разі необхідності оперативного втручання. У перед- та післяопераційний періоди, а також для запобігання судинних ускладнень хворі з ХМПН потребують обов'язкового призначення препаратів, які корегують гематологічний статус та реологічні показники. Клінічний випадок був проаналізований з метою повернення уваги лікарів до труднощів у проведенні діагностики та визначенні тактики лікування у хворих з тромбо-геморагічними ускладненнями; необхідності встановлення всіх вірогідних чинників при формуванні судинних подій і проведення постійного гемостазіологічного моніторингу щодо запобігання фатальних наслідків.*

Abstract. *To the problem of thrombus-hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative neoplasias. Complicated diagnosis. Clinical case conference. Nikolayenko-Kamyshova T.P. Disturbances in the system of hemostasis and vascular complications is the topical clinical problem, requiring profound study with the development of treatment and prophylaxis algorithm. Thrombus-hemorrhagic complications in patients with chronic myeloproliferative (CMPN) neoplasias are caused by the presence of plethoric and myeloproliferative syndromes, findings of hemogram (level of erythrocytes, thrombocytes, leukocytes, hematocrit index) and hemostasiogram testify to this. A case of thrombus-hemorrhagic complication in a female patient with chronic myeloproliferative neoplasia was considered. Carrying out differential diagnostics requires performing additional investigations: USI, CT with defining of hemostasiogram, hemogram findings, their thorough monitoring when surgical intervention is needed. This diagnosis for the first time was made in conditions of surgical in – patient unit. In pre- and postoperative periods as well as for prevention of vascular complicatients in the patient with CMPN it is necessary to mandarory administer agents which correct hematologic status and rheologic indices. This clinical case was analyzed with the aim to draw doctors'*

attention to complexities in diagnostics and defining treatment tactics for patients with thrombus-hemorrhagic complications: necessity to establish all possible risk factors of vascular events development and to carry out constant hemostasiologic monitoring for preventing lethal outcomes.

Нарушения в системе гемостаза и сосудистые осложнения являются важной клинической проблемой, требуют тщательного изучения, отработки алгоритмов лечения и профилактики [1, 2, 3, 4].

Пусковым механизмом в развитии тромбозов является дисфункция эндотелия [1, 2] в сочетании с тромбофилическими нарушениями, обусловленными системными процессами [1, 4, 5, 6] – атеросклерозом, диабетом, неопластическими заболеваниями [2, 8]. В условиях гематологической клиники особый интерес представляет группа хронических миелопролиферативных неоплазий (ХМПН) [3, 4]. У этой категории больных угроза развития тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) нарастает по мере прогрессии плеторического и миелопролиферативного синдромов, [3, 8]- тромбозы преобладают над кровотечениями, артериальные тромбозы - над венозными [8]. Это подтверждается высокими показателями уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов и тромбоцитов с нарушением их функциональной способности [4] (низкая степень агрегации с адреналином, АДФ, коллагеном и арахидоновой кислотой). Показатели спонтанной (необратимой) агрегации тромбоцитов и функциональной активности нейтрофилов у больных ХМПН превышают нормативные величины [4]. У 20% больных возникают рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы [3, 7], у половины пациентов выявлены маркеры наследственных тромбофилий (аномалия фактора Лейдена).

Лечение и профилактика сосудистых событий при ХМПН требуют назначения адекватной этиопатогенетической терапии, стабилизации функциональной активности форменных элементов крови и улучшения реологических показателей [5, 8, 9].

Клинический случай:

Пациентка А., 45 лет в течение 2-3 месяцев отмечала потерю аппетита, вздутие живота, нарастающую слабость, похудение.

При обследовании установлены диагнозы: хронический гастрит, лейомиома тела матки с умеренным геморрагическим синдромом, узловой зоб, варикозная болезнь нижних конечностей.

Резкое ухудшение состояния отметила после погрешности в диете – с подозрением на «острый живот» доставлена в хирургическое отделение по месту жительства, в последующем переведена в хирургический стационар (клиника 1) областной больницы для уточнения диагноза и решения вопроса о необходимости оперативного вмешательства. Проведены дополнительные обследования: на рентгенограмме органов грудной клетки свободного газа под куполом диафрагмы и чаш Клойберга не выявлено, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости описаны признаки хронического холецистита, панкреатита, спленомегалии. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным контрастированием – селезенка увеличена в размерах, отмечается нарушение перфузии в большинстве сегментов печени; в воротах печени дифференцируются коллатеральные сосуды. Воротная вена не контрастировалась. Заключение: тромбоз воротной и селезеночной вен.

Согласно показателям гемограммы (табл.) заподозрен лейкомицетический процесс. По стабилизации состояния пациентке было рекомендовано детальное гематологическое обследование для подтверждения диагноза.

Через 2 недели после выписки из хирургического стационара пациентка была срочно госпитализирована в гинекологическое отделение (клиника 2) с подозрением на разрыв кисты желтого тела левого яичника. Она не уведомила врача о своей гематологической проблеме. Спустя 4-6 часов с момента лапаротомии, резекции левого яичника с дренированием брюшной полости развилось кровотечение с падением гемодинамики и клиникой динамической кишечной непроходимости. Пациентка переведена в отделение реанимации для проведения интенсивной, в том числе заместительной гемотрансфузионной и гемостатической терапии. По стабилизации состояния в условиях гематологического отделения (клиника 3) установлен диагноз первичного миелофиброза (в миелограмме – гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков гемопоэза с преобладанием незрелых форм; наличие JAK2V617F мутации).

Основные лабораторные показатели пациентки А. в динамике наблюдения

	Клиника 1 Декабрь 2013	Клиника 2 Январь 2014	Клиника 3 Февраль 2014	Клиника 4 Апрель 2014
Гемоглобин, г/л	144	67	109	132
Эритроциты, Т/л	6,3	2,3	4,5	4,2
Гематокрит	0,54	0,23	0,43	0,45
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	23	17	32	12
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1810	2310	870	620
АЛТ, ед./л	2,2	1,9	0,6	0,43
АСТ, ед./л	1,8	1,6	0,25	0,34
СРБ	++++	+++	++	+
АЧТВ, сек	21	30	43	38
Фибриноген, г/л	8,0	8,3	5,4	3,4
РФМК, мг%	28	32	12	8
Антитромбин-3, %	80	53	78	84

Примечания: АЛТ – аланинтрансфераза, АСТ – аспаратамино-трансфераза, СРБ – С-реактивный белок, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы.

Клинический диагноз

Основной: Первичный миелофиброз (С.92.7) с поражением костного мозга, печени, селезенки JAK2+.

Осложнения:

Тромбоз воротной и селезеночной вен. Асцит. Разрыв кисты желтого тела левого яичника. Резекция левого яичника. Гиповолемический шок.

Сопутствующие диагнозы: Лейомиома тела матки с геморрагическим синдромом. Хронический аутоиммунный тиреодит, узловой зоб. Варикозная болезнь 2 ст.

Были проведены сеансы плазмофереза. Назначены: агрелид -100 мг/сут, гидроксимочевина 1000 мг/сут, курантил 75 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, лаферобион 3 млн через день внутримышечно, реосорбилакт 400 мл внутривенно.

Состояние в процессе лечения улучшилось, показатели гемограммы стабилизировались. Пациентка продолжила лечение поддерживающими дозами коррегирующих гематологический статус препаратов под наблюдением гематолога (клиника 4). За период последующего наблюдения в течении 3 лет на фоне лечения тромбо-геморрагических эпизодов у нее не отмечено.

Клинический случай представлен с целью привлечения внимания врачей к сложности постановки диагноза, определения тактики лечения у больных при тромбо-геморрагических осложнениях; необходимости выявления всех возможных причин формирования сосудистых катастроф и проведения постоянного гемостазиологического мониторинга во избежание фатальных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрагамович О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 81-87.
2. Вознюк В.П. Стан системи гемостазу та особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із тромботичними та геморагічними ускладненнями справжньої поліцитемії / В.П. Вознюк // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – № 2 (10). – С. 5-12.
3. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бесмельцев, К.А. Абдулкадыров, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2009. – 398с.

4. Костюкевич О.М. Оцінка значення показників периферичної крові для диференційної діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень справжньої поліцитемії і вторинних еритроцитозів / О.М. Костюкевич, О.Ю. Міщенко, С.В. Кліменко // Медичні перспективи. – 2014. – № 1. – С. 37-44с.
5. Пастернак Г.И. Профилактика тромбозов и эмболий у взрослых, детей и новорожденных / Г.И. Пастернак, М.О. Ткачева, И.А. Дроздова // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №6. – С. 86-92.
6. Mc Mullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity / M.F. Mc Mullin // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2009. – P. 629-635.

7. Teffery A. Classification diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2 V617F / A. Teffery // Eur. Hematol. – 2006. – Vol. 92. – P. 674–677.

8. Teffery A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia; 2012 update on diagnosis, risk stratification

and management / A.Teffery // Am. J. Hematol.-2012. – Vol. 87. – P. 285-293.

9. Williams Hematology / K. Kaushansky M. Lichtman, E. Beutler.-8th end. – New York: McGraw-Hill Professional, 2010. – 2304 p.

REFERENCES

1. Abragamovich O, Faynik A, Nechay O. [Mechanisms of development of epithelial dysfunction and their role in pathogenesis of ischemia heart disease] Ukr. Kardiol. zhurnal. 2007;4:81-87. Ukrainian.

2. Voznyuk V. [Hemostasis system status and peripheral hemodynamics and vasoregulation features in patients with thrombotic and hemorrhagic complications of polycythemia vera] Ukr. zhurnal gematol. transfuz. 2010;2:5-12. Ukrainian

3. Guseva S, Bessmel'tsev S., Abdulkadyrov K. [Polycythemia vera]. K. Logos, 2009;398. Russian.

4. Kostiukevysh O, Mishcheniuk O, Klymenko S. [Assessing significance of peripheral blood indicators for differential diagnosis and prognosis of trombotic complications in polycythemia vera and secondary erythrocytosis]. Medical perspectives, 2014;1:37-44.

5. Pasternak G. [Thrombosis and embolism prevention in adults, children, infants]. Med. Emergency conditions. 2010;6:86-92. Russian.

6. Mc Mullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2009;629-35.

7. Tefferi A. Classification diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2 V617F. Eur. Hematol. 2006;92:674-7.

8. Teffery A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia; 2012 update on diagnosis, risk stratification and management. Am. J. Hematol. 2012;87:285-93.

9. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E. Williams Hematology. 8th end.-New York: McGraw - Hill Professional. 2010;2304.

Стаття надійшла до редакції
09.02.2015

