

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ**MEDICAL PERSPECTIVES****2016 Том XXI № 1****Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія****Міністерства охорони здоров'я України»****Виходить 4 рази на рік****Заснований у 1996 році****Адреса редакції**

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

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

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

Регістраційне 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 № 2 від 16.02.2016 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 09.03.2016 р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 9,5.

Зам. № 34. 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), **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

2016 Том XXI № 1

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

- Родинський О.Г., Ткаченко С.С., Гузь Л.В.** Викликана біоелектрична активність еферентних волокон сидничного нерва білих шурів за умов експериментальної менопаузи 4 **Rodinsky A.G., Tkachenko S.S., Guz L.V.** Evoked bioelectrical activity of efferent fibers of the sciatic nerve of white rats in experimental menopause
- Десятерик В.І., Шевченко Є.С.** Механізми гематогенного метастазування пухлин 10 **Desyaterik V.I., Shevchenko Y.S.** Mechanisms of hematogenous tumor metastasis

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

- Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Губа Ю.В.** Особливості психічного статусу хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у різні фази патологічного процесу 19 **Pertseva T.O., Konopkina L.I., Huba Yu.V.** Peculiarities of mental status in patients with chronic obstructive pulmonary disease in different phases of the pathological process
- Бондаренко І.Н., Прохач А.В.** Особенности побочных эффектов различных режимов химиотерапии рака молочной железы 23 **Bondarenko I.M., Phokhach A.V.** The characteristics of side effects of different modes of chemotherapy for breast cancer
- Писаревська К.О.** Клінічний стан та функціональні показники серця пацієнтів з персистою фібриляцією передсердь у віддалений термін після електричної кардіоверсії 27 **Pysarevska K.O.** The clinical condition and functional performance of the heart in patients with persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion
- Шороп Є.В., Тимченко А.С.** Критерії прогнозування перебігу хронічної мієлоїдної лейкемії за змінами розмірів тромбоцитів 35 **Shorop Y.V., Tymchenko A.C.** Prognostic criteria of chronic myeloid leukemia by changes platelets sizes
- Кутювий О.Б., Пімахов В.В.** Оптимізація алгоритму діагностики та лікування закритих ушкоджень грудної клітки у хворих з поєднаною торакальною та черепно-мозковою травмою 40 **Kytovyi O.B., Pymakhov V.V.** Optimization of diagnostic and treatment algorithm of blunt thoracic traumas in patients with combined thoracic and brain trauma
- Фесенко В.І., Потабашній В.А.** Вплив комплексного лікування на ліпідний спектр крові та клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у працівників гірничорудного виробництва 46 **Fesenko V.I., Potabashniy V.A.** Influence of a complex treatment on serum lipid profile and clinical course of ischemic heart disease in workers of mining industry
- Чередниченко Ю.В.** Опыт эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий головы 52 **Cherednichenko Yu.V.** Experience of endovascular treatment of occlusion-stenotic lesions of cerebral arteries
- Лоскутова Т.О.** Развитие усладнень гестації у вагітних з преєклампсією, асоційованою з тромбобілією 64 **Loskutova T.O.** Development of complications of gestation in pregnant women with preeclampsia associated with thrombophilia
- Філіппова О.Ю.** Клінічна характеристика хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла 70 **Filippova O.Yu.** Clinical characteristics of patients with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and disorders of the biliary tract, depending on the body mass index
- Чернышева О.Е., Абатуров А.Е.** Ремоделирование дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне внутриклеточных инфекций 80 **Chernyshova O.E., Abaturov A.E.** Airway remodeling in children with asthma, which runs on the background of intracellular infections
- Кондратьев В.О., Різник А.В.** Гендерні відмінності серцевої діяльності у дітей з бронхіальною астмою 86 **Kondratiev V.A., Reznik A.V.** Gender peculiarities of cardiac performance in children with bronchial asthma
- Дюдюн А.Д., Поліон Н.М.** Мікробіологічний пейзаж слизових оболонок уrogenітальних органів у жінок 91 **Dyudyun A.D., Polion N.M.** Microbiologic picture of microflora of female urogenital organs

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2016 Том XXI № 1

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

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

Дрогомирецька М.С., Ахмад Салех Халыф Салама
Морфологічні та морфометричні дослідження тканин
зубо-щелепного апарату у дітей з порушеним перебігом
антенатального періоду

96 Drogomiretskaya M.S., Ahmad Saleh Khalyaf Salama
The morphological and morphometric study of tissues of
dentoalveolar system in children with impaired course of
the antenatal period

Ковач І.В., Лавренюк Я.В. Загальна характеристика
стоматологічної захворюваності у дітей на тлі
ортодонтичного лікування

104 Kovach I.V., Lavrenyuk Y.V. General characteristics of
dental morbidity in children against orthodontic treatment

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Сердюк А.М., Білецька Е.М., Стусь В.П., Онул Н.М.
Репродуктивне здоров'я чоловіків промислових
територій: фактори ризику, донозологічна діагностика,
профілактика

109 Serdyuk A.M., Beletska E.N., Stus V.P., Onul N.M.
Reproductive health of men of industrial territories: risk
factors, pre-nosologic diagnostics, prophylaxis

**Білоус С.В., Омельчук С.Т., Вавріневич О.П.,
Антоненко А.М.** Порівняльна оцінка стійкості фунгіцидів
класів триазолпіримідинів, триазолів, піримідинів і
морфолінів у ґрунті та прогнозування забруднення ними
ґрунтових вод

**116 Bilous S.V., Omel'chuk S.T., Vavrinevich O.P.,
Antonenko A.M.** Comparative assessment of stability of
fungicides triazolopyrimidine, triazole, pyrimidine and
morpholine in the soil and prediction of groundwater
pollution with them

Бердник О.В., Рудницька О.П., Добрянська О.В.
Просторово-часова характеристика захворюваності як
інструментарій управління процесами формування
громадського здоров'я

123 Berdnyk O.V., Rudnytska O.P., Dobrianska O.V.
Spatial-temporal characteristics of the diseases as a tool of
management of public health formation

Петросян А.А., Черненко Л.М. Аналіз міжнародних
законодавчих документів, які регулюють якість
атмосферного повітря

130 Petrosian A.A., Chernenko L.M. Analysis of
international legislative documents that regulates ambient
air quality

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

SOCIAL MEDICINE

**Дужий І.Д., Мунтян С.О., Дубницький В.Ю.,
Харченко С.В., Сміянов В.А.** Прогноз смертності від
виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки для
різних статевих-вікових груп населення України

**134 Duzhiy I.D., Muntyan S.O., Dubnitskiy V.Yu.,
Kharchenko S.V., Smianov V.A.** Mortality forecast from
gastroduodenal ulcer disease for different gender and age
population groups in Ukraine

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

A CASE FROM PRACTICE

**Спирин І.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.И.,
Варшавський Я.С., Михалёва В.А.** Органический
галлюциноз при макроаденоме гипофиза
(клинический случай)

**140 Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Yo.,
Varshavs'kij Ya.S., Mihal'ova V.A.** Organic hallucinosis
at pituitary macroadenoma (case report)

**Карпенко С.І., Шпонька І.С., Завізіон В.Ф., Завізіон
Є.М., Скорик В.Р., Снісарь А.В.** Рідкісний клінічний
випадок: солідна псевдопапілярна пухлина підшлункової
залози

**144 Karpenko S.I., Shponka I.S., Zavizion V.F.,
Zavizion E.M., Skoryk V.R., Snisar A.V.** Rare clinical
case: solid pseudopapillary tumor of the pancreas

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

IN MEMORY OF THE SCIENTIST

Пам'яті професора К.В. Попової
(до 90-річчя від дня народження)

149 In commemoration of Professor K.V. Popova
(to her 90-th year anniversary)

УДК 616.833.5:612.662.9-092.9-073.7:612.813

**О.Г. Родинський,
С.С. Ткаченко,
Л.В. Гузь**

ВИКЛИКАНА БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ЕФЕРЕНТНИХ ВОЛОКОН СІДНИЧНОГО НЕРВА БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕНОПАУЗИ

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

Ключові слова: експериментальна менопауза, електрофізіологічні дослідження, вентральні корінці
Key words: experimental menopause, electrophysiological studies, ventral roots

Реферат. Вызванная биоэлектрическая активность эфферентных волокон седалищного нерва белых крыс в условиях экспериментальной менопаузы. Родинский А.Г., Ткаченко С.С., Гузь Л.В. Целью исследования было изучение биоэлектрической активности эфферентных волокон седалищного нерва в условиях экспериментальной менопаузы. Эксперименты были проведены на 25 белых крысах-самках, разделенных на подопытную и контрольную группы. Менопауза моделировалась путем тотальной овариогистерэктомии. Через 120 дней после начала моделирования регистрировали вызванные потенциалы действия волокон изолированного вентрального корешка L5 при стимуляции ипсилатерального седалищного нерва прямоугольными импульсами. Анализировали порог, хронаксию, латентный период, амплитуду и длительность потенциала действия (ПД). Явление рефрактерности исследовали с помощью нанесения парных стимулов с интервалом от 2 до 20 мс. В условиях длительной гипострогемии порог возникновения ПД составил $55,32 \pm 7,69\%$, хронаксия $115,09 \pm 2,67\%$, латентный период $112,62 \pm 1,74\%$ по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,01$). При нанесении парных раздражений наблюдалось отставание восстановления амплитуды ответа на тестирующий стимул у животных с овариогистерэктомией на интервалах 3 и 4 мс и составляло соответственно $61,25 \pm 36,45\%$ и $53,48 \pm 18,64\%$ ($p < 0,05$).

Abstract. Evoked bioelectrical activity of efferent fibers of the sciatic nerve of white rats in experimental menopause. Rodinsky A.G., Tkachenko S.S., Guz L.V. The aim of our work was analysis of the bioelectrical activity of efferent fibers of the sciatic nerve in experimental menopause condition. Experiments were performed on 25 female white rats, divided into experimental and control groups. Menopause was modeled by total ovariectomy. In 120 days after modeling we had recorded evoked action potentials of fibers of isolated ventral root L5 induced by stimulation of sciatic nerve with rectangular pulses. Threshold, chronaxia, latency, amplitude and duration of the action potential (AP) were analysed. Refractory phenomenon was investigated by applying paired stimuli at intervals of 2 to 20 ms. In the context of long-term hypoestrogenemy threshold of AP appearance was $55,32 \pm 7,69\%$, chronaxia – $115,09 \pm 2,67\%$, latent period – $112,62 \pm 1,74\%$ as compared with the control animals ($p < 0.01$). In conditions of paired stimuli applying the amplitude of response to the testing stimulus in animals with ovariectomy at intervals 3 and 4 ms was $61,25 \pm 36,45\%$ and $53,48 \pm 18,64\%$ ($p < 0.05$) respectively.

При клімаксі або в передклімактеричний період жінки часто скаржаться на м'язові болі, м'язову напругу, судоми, слабкість та втому [12]. Враховуючи модулюючий вплив естрогенів на периферичну нервову систему [8], відсутність його може зробити відчутний внесок у виникнення перелічених симптомів. У наших попередніх дослідженнях [3] було встановлено, що в умовах гіпоестрогемії суттєво підвищується збудливість нервово-м'язового комплексу: поріг виникнення потенціалу дії литкового м'язу зменшився як при прямому, так і непрямому

позраженні на фоні збільшення часових параметрів (хронаксія, латентний період). Нез'ясованими залишаються питання щодо ролі ефферентних волокон, стан яких може впливати на вищевказані параметри. Метою цього дослідження було більш детально проаналізувати стан ефферентної ланки рефлекторної дуги СМ шляхом аналізу викликаних потенціалів дії (ПД) вентрального корінця (ВК) за умов експериментальної менопаузи через 4 місяці від початку моделювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти були проведені на 25 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 200-250 г, яких було розділено на 2 групи (11 інтактних тварин та 14 тварин з експериментальною менопаузою). Менопауза була модельована шляхом тотальної овариогістеректомії [3]. Тваринам контрольної групи виконували серединну лапаротомію без видалення матки та яєчників для виключення впливу постопераційного стресу на результати дослідження. Обидві групи тварин утримувалися у стандартних умовах віварію ($t^{\circ} 22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, світлий/темний цикл – 12/12 год.) на стандартній дієті протягом 120 діб, після чого тварин брали в гострий експеримент [5]. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили розтин м'яких тканин та ламінектомію, скляним гачком розтинали тверду мозкову оболонку, виділяли вентральний корінець (ВК) сегмента L₅ спинного мозку (СМ) та перетинали його біля місця входу в СМ. Сідничний нерв виділяли на стегні та перев'язували біля входу в м'яз. Відведення викликаної активності проводили від проксимальної ділянки ВК при стимуляції іпсилатерального сідничного нерва імпульсами тривалістю 0,3 мс та силою від 1 до 5 порогів (П). Подальше збільшення інтенсивності подразнення не викликало підвищення амплітуди відповіді. Аналізували такі параметри ПД ВК: поріг, хронаксія, латентний період (ЛП), амплітуда та тривалість ПД. Аналіз динаміки збудливості проводили

шляхом нанесення на сідничний нерв стимулів зростаючої інтенсивності (від 1,1 П до 2 П), а також досліджували явище рефрактерності за допомогою нанесення парних стимулів з інтервалом від 2 до 20 мс [1]. Дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятор ЕСУ-2, підсилювач УБП 2-03, аналого-цифровий перетворювач з реєстрацією на комп'ютер). Обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність даних оцінювали за допомогою методів параметричної (критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (критерій Манна-Уїтні). Зміни визнавали статистично достовірними при $p < 0,05$. Всі експериментальні процедури були виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариств від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС), евтаназію здійснювали за допомогою введення летальної дози тіопенталу натрію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз порогу виникнення сумарного ПД волокон ВК показав, що у тварин з експериментальною менопаузою спостерігається його зниження майже в 2 рази і становить $55,32 \pm 7,69\%$ порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,01$), параметри якої в цьому та подальших дослідках прийняті за 100% (рис. 1). Хронаксія ПД ВК порівняно з інтактними щурами збільшилася на $15,09 \pm 2,67\%$ ($p < 0,01$) (рис. 1).

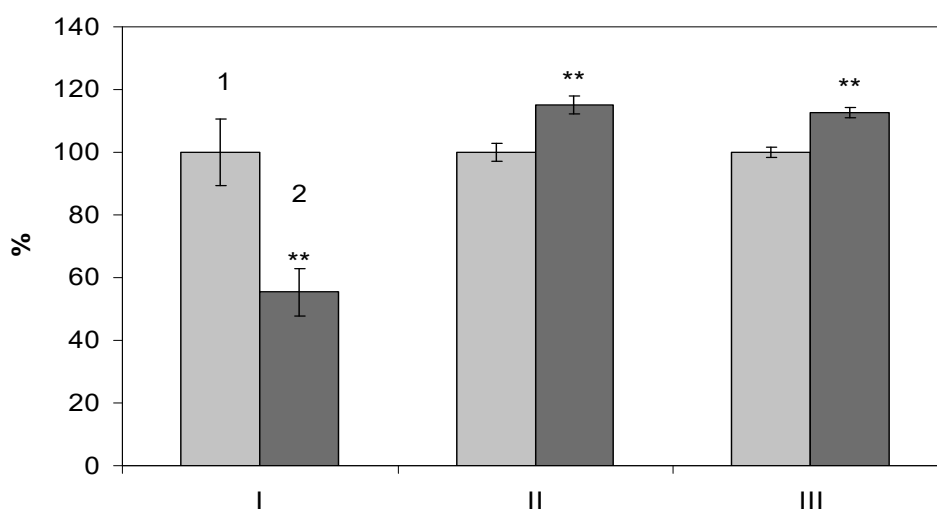


Рис. 1. Зміна параметрів збудливості еферентних волокон сідничного нерва (I – поріг, II – хронаксія, III – латентний період) за умов експериментальної менопаузи, порівняно з інтактною групою (взято за 100%). 1-інтактні тварини, 2-тварини з експериментальною менопаузою. ** $p < 0,01$ – достовірність порівняно з контролем

За умов дефіциту естрогенів латентний період ПД ДК при нанесенні супрамаксимальної стимуляції (5П) збільшився на $12,62 \pm 1,74\%$,

($p < 0,01$). Загальна тривалість та амплітуда ПД ДК при гіпоестрогенемії не відрізнялись від параметрів інтактної групи щурів (рис. 2).

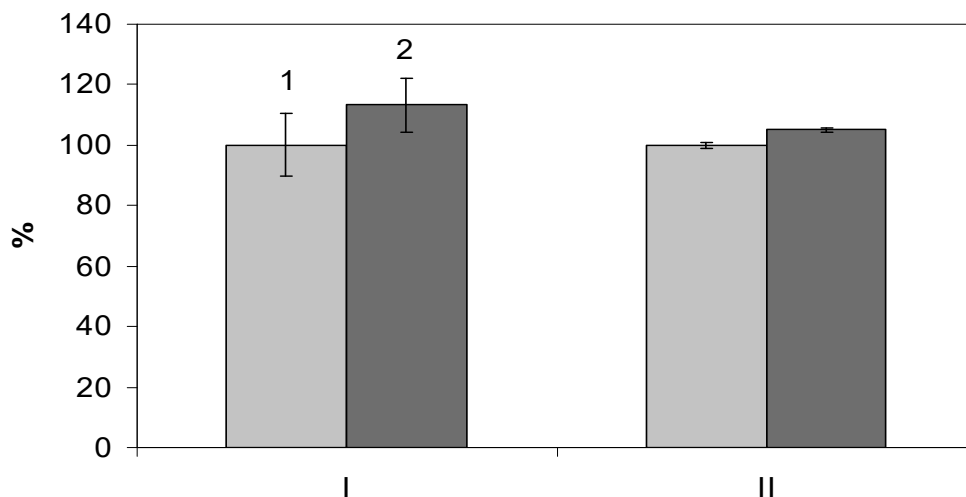


Рис. 2. Зміна параметрів потенціалу дії еферентних волокон сідничного нерва (I – амплітуда, II – тривалість) за умов експериментальної менопаузи, порівняно з інтактною групою (взято за 100%). 1-інтактні тварини, 2-тварини з експериментальною менопаузою

При аналізі динаміки відновлення амплітуди другого ПД при нанесенні парних подразнень спостерігалось відставання відновлення амплітуди відповіді на другий стимул у тварин з оваріогістеректомією на інтервалах 3 та 4 мс (рис. 3, 4) та становило відповідно $61,25 \pm 36,45\%$ та $53,48 \pm 18,64\%$ ($p < 0,05$).

Зменшення порогу активації еферентних волокон сідничного нерва, насамперед, може бути пов'язане зі зрушенням потенціалу залежності активації натрієвих каналів таким чином, що для досягнення порогу й генерації натрієвого струму нормальної величини потрібні менші рівні деполяризації [9]. Причиною цього може бути зниження рівня кальцію у крові, а отже і в міжклітинній рідині, зумовлене дефіцитом естрогенів після оваріоектомії [11], оскільки останні впливають на рівень кальцію у плазмі крові, сприяючи його всмоктуванню в кишечнику шляхом активації 25(OH)2-1- α -гідроксилази, необхідної для створення активного метаболіту вітаміну D, а також завдяки прямому впливу на реабсорбцію кальцію в нирках [14].

Також за умов ранньої хірургічної менопаузи, пов'язаної з оваріогістеректомією, спостерігається зниження рівня магнію в сироватці крові [11]. Це призводить до зменшення порогу збудження аксону, а отже, підвищенню збудливості нервів та м'язів, що спостерігалось і в наших цьому та попередньому дослідженнях [3]. Клітинною

основою цих змін є збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію [10].

Зафіксоване нами збільшення ЛП викликаного відповіді у тварин в експериментальній групі можна пояснити демієлінізацією нервових волокон м'якотного типу через порушення синтезу мієліну Шванівськими клітинами за умов нестачі естрогенів та особливо прогестинів [7, 16], а також деструктивними змінами фізичної організації аксолеми внаслідок порушення організації мікротрубочок аксонів, особливо в мієлінізованих волокнах, що негативно впливає на швидкість проведення імпульсу [5].

Зростання часових параметрів – хронаксії та ЛП також може бути проявом порушення кровопостачання нервових стовбурів, викликаного нестачою естрогенів [2,4], та відсутністю їх нейропротекторного впливу через зниження продукції судинного ендотеліального фактора росту в умовах гіпоксії [15]. Крім того, естрадіол пригнічує активність клітин мікроглії, опосередковує таким чином протективні механізми через зниження секреції останніми прозапальних факторів, що беруть участь у прогресивному нейрональному пошкодженні [6]. До того ж, естрогени знижують експресію NO-синтетази і концентрацію NO в мікроглії, модулюючи додатковий протизапальний ефект, що зменшує ступінь пошкодження нейронів в умовах ішемії [17]. Таким чином, нестача естрогенів може

призвести до ішемії нейронів та нервових стовбурів, котра, на тлі підвищеної чутливості до гіпоксії через зниження продукції судинного

ендотеліального фактора росту, проявляє себе у збільшенні часових параметрів збудливості та подовженні періодів рефрактерності.

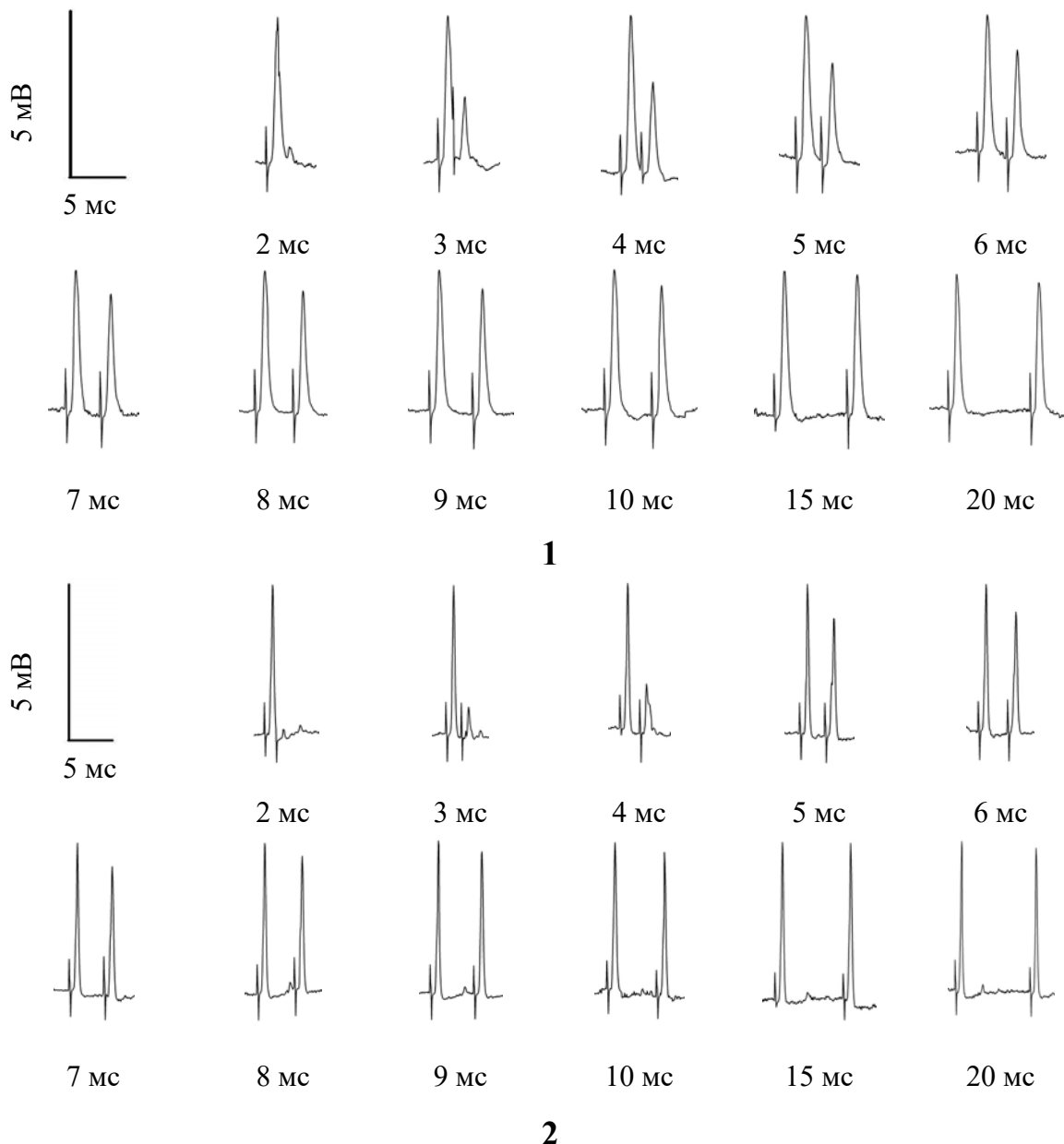


Рис. 3. Осцилограми викликаних відповідей еферентних волокон сідничного нерва при подразненні подвійними стимулами

Примітки: 1 – інтактні тварини, 2 – тварини після оваріоектомії.

Значне запізнення відновлення амплітуди відповіді на другий стимул у випадку подразнення нерва парними імпульсами за умов дефіциту естрогенів (рис. 3, 4) можна пояснити зниженням активності Na^+/K^+ -АТФази, і, як наслідок, уповільненням відновлення нормального трансмембранного градієнту іонів після збудження мембрани [13].

Підсумовуючи вищевикладене, можна сказати, що за умов раннього виникнення та тривалого існування дефіциту естрогенів під час хірургічної менопаузи спостерігається підвищення збудливості нервових волокон на фоні погіршення часових характеристик та зниження лабільності, що відповідає даним, отриманим нами при дослідженні збудливості нервово-м'язового комплексу за аналогічних умов [3].

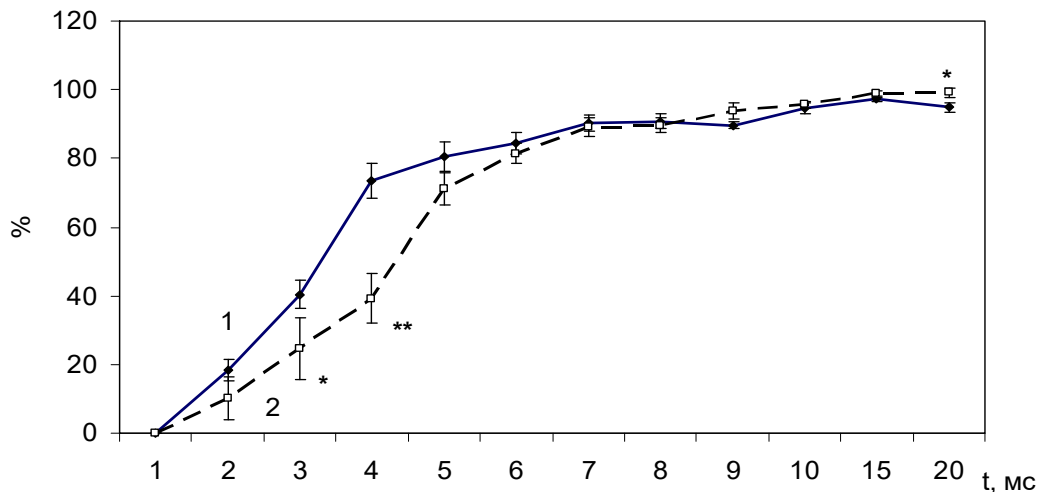


Рис. 4. Динаміка відновлення амплітуди другого потенціалу дії при стимуляції еферентних волокон сідничного нерва парними імпульсами зі зміною часового проміжку. Амплітуда першого потенціалу дії взята за 100%. 1-інтактні тварини, 2-тварини з експериментальною менопаузою

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достовірність порівняно з контролем.

ПІДСУМОК

Виявлені нами зміни спонукають до більш детального вивчення процесів, які проходять у вентральних корінцях СМ в умовах гіпоестро-

генемії, зокрема стан синаптичної передачі та моносинаптичні реакції цієї структури, що буде розглянуто в наших подальших дослідженнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Викликана активність аферентних та еферентних волокон сідничного нерву шурів в умовах експериментального гіпертиреозидизму / Е.А. Макій, П.О. Неруш, О.Г. Родинський, В.А. М'якушко // *Нейрофізіологія*. – 2002. – Т. 34, № 1. – С. 51-59.
2. Маличенко С.Б. Системные изменения в климактерии. Роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса / С.Б. Маличенко, В.А. Волкова, К.К. Халидова // *Соврем. ревматология*. – 2008. – № 1. – С. 20-31
3. Родинський О.Г. Електрофізіологічний аналіз збудливості нервово-м'язового комплексу за умов експериментальної менопаузи / О.Г. Родинський, С.С. Ткаченко, О.В. Мозгунов // *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. – 2014. – № 3. – С. 7-13.
4. Федотова Ю.О. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе / Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // *Успехи физиол. наук*. – 2007. – Т. 38, № 2. – С. 46-52.
5. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause / D. Unal, Z. Halici, Z. Altunkaynak [et al.] // *Neurodegener Diseases*. – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 25-30.
6. Antiinflammatory effects of estrogen on microglia activation / A.J. Bruce-Keller, J.L. Keeling, J.N. Keller [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 3646-3456.
7. Baulieu E.E. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of

- progesterone on myelination / E.E. Baulieu, M. Schumacher // *Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 1-13.
8. Effect of steroid hormones on the peripheral nervous system / M. Koszykowska, J. Wojtkiewicz, M. Majewski, B. Jana // *J. Animal Feed Sciences*. – 2008. – N 17. – P. 3-18.
9. Frankenhaeuser B. The action of calcium on the electrical properties of squid axons / B. Frankenhaeuser, A.L. Hodgkin // *J. Physiology*. – 1957. – Vol. 137, N 2. – P. 218-244.
10. Hypomagnesemia. Medscape Reference (formerly eMedicine) from WebMD / T. Fulop, M. Agarwal, M. Agrahankar [et al.]. – 2013. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2038394-overview>.
11. Magnesium and Calcium levels in early surgical menopause / T.G. Sreekantha Satisha, S.S. Avinash, B.K. Manjunatha Goud, G.K. Remya Sudhakar [et al.] // *J. Clin. Diagnostic Research*. – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 55-57.
12. Mburu D. Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments. 2014. Last Modified: 2014. <https://www.consumerhealthdigest.com/menopause-center/menopause-muscle-pain-and-tension.html>
13. N-myc downstream-regulated gene 2, a novel estrogen-targeted gene, is involved in the regulation of Na⁺/K⁺-ATPase / Li Y., Yang J. [et al.] // *J. Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 286. – P. 32289-32299.

14. O'Loughlin P.D. Oestrogen deficiency impairs intestinal calcium absorption in the rat / P.D. O'Loughlin, H.A.Morris // *J. Physiology*. – 1998. – Vol. 511, N 1. – P. 313-322.

15. Paracrine and autocrine functions of neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the central nervous system / O.O.Ogunshola, A. Antic [et al.] // *J. Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277, N 13. – P. 11410-11415.

16. Steroid hormone signaling between schwann cells and neurons regulates the rate of myelin synthesis / M.R. Paul, J.L. Andrew, K.N. Benjamin, S.Z. Thant [et al.] // *Annal New York Academy Sciences*. – 2003. – Vol. 1007. – P. 340-348.

17. Verthelyi D. Female's heightened immune status: estrogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance / D. Verthelyi // *J. Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147, N 2. – P. 659-661.

REFERENCES

1. Makii EA, Nerush PA, Rodinskii AG, Myakoushko VA. [Evoked Activity of Afferent and Efferent Fibers of the Sciatic Nerve in Rats under Conditions of Experimental Hyperthyroidism]. *Neurophysiology*. 2002;34(1):51-59. Ukrainian.

2. Malichenko SB, Volkova VA, Khalidova KK. [System changes in menopause. Role of deficiency of calcium and vitamin D in the formation of post-menopausal symptom]. *Sovremennaya reumatologiya*. 2008;1:20-31. Russian.

3. Rodins'kiy OG, Tkachenko SS, Mozgunov OV. [Electrophysiological analysis of neuromuscular complex excitability in experimental menopause]. *Ekspyrym ta klin fiziol and biohim*. 2014;(3):7-13. Ukrainian.

4. Fedotov YO, Sapronov NS. [Effects of estrogen in the central nervous system]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2007;38(2):46-52. Russian.

5. Unal D, Halici Z, Altunkaynak Z, Keles ON, Oral E, Unal B. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause. *Neurodegener Diseases*. 2012;9(1):25-30.

6. Bruce-Keller AJ, Keeling JL, Keller JN et al. Antiinflammatory effects of estrogen on microglia activation. *J Endocrinol*. 2000;141:3646-456.

7. Baulieu EE, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Hum Reprod*. 2000;15(1):1-13.

8. Koszykowska M, Wojtkiewicz J, Majewski M, Jana B. Effect of steroid hormones on the peripheral nervous system. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 2008;17:3-18.

9. Frankenhaeuser B, Hodgkin AL. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. *J Physiol*. 1957 July 11;137(2):218-44.

10. Fulop T, Agarwal, M, Agrahankar M, Arnold JL, Blumstein HA, Chrousos GP, et al. Hypomagnesemia. *Medscape Reference (formerly eMedicine) from WebMD*. Updated May 16, 2013. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2038394-overview>.

11. Sreekantha, Satisha TG, Avinash SS, Manjunatha Goud BK, Remya, Sudhakar GK, et al. Magnesium and Calcium levels in early surgical menopause. *J Clin Diagn Res*. 2011;(1):55-57.

12. Mburu D. Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments. 2014 May 3. Last Modified: October 21, 2014. Available at: <https://www.consumerhealthdigest.com/menopause-center/menopause-muscle-pain-and-tension.html>

13. Li Y, Yang J, et al. N-myc downstream-regulated gene 2, a novel estrogen-targeted gene, is involved in the regulation of Na⁺/K⁺-ATPase. *J Biol Chem*. 2011;286:32289-99.

14. O'Loughlin PD, Morris HA. Oestrogen deficiency impairs intestinal calcium absorption in the rat. *J Physiol*. 1998;511(1):313-22.

15. Ogunshola OO, Antic A, et al. Paracrine and autocrine functions of neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the central nervous system. *J Biol Chem*. 2002;277(13):11410-5.

16. Paul MR, Andrew JL, Benjamin KN, Thant SZ, Hedward C, Michael G. Steroid hormone signaling between schwann cells and neurons regulates the rate of myelin synthesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1007:340-8.

17. Verthelyi D. Female's heightened immune status: estrogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance. *J Endocrinol*. 2006;147(2):659-61.

Стаття надійшла до редакції
02.11.2015



УДК 616-006-033.2:616.151.5-008.852

**В.І. Десятерик,
Є.С. Шевченко**

МЕХАНІЗМИ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ПУХЛИН

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра хірургії, травматології та ортопедії ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Десятерик)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Surgery, Orthopedics and Traumatology faculty Postgraduate education
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: vid7181@gmail.com

Ключові слова: пухлина, рак, метастази, тромбоз, тромбоцити
Key words: tumor, cancer, metastasis, thrombosis, platelets

Реферат. Механізми гематогенного метастазування опухолей. Десятерик В.І., Шевченко Є.С. *Метастазування являється самою розповсюдженою причиною смертності, асоційованою з раком, тем не менше, наше розуміння цих процесів залишається недостаточним. Метастазування - це кінцевий продукт динамічного процесу, при якому різні взаємодії між раковими клітинами та мікросередовищем організму призводять до змін, які дозволяють цим клітинам перевищувати запрограмоване поведіння. Таким чином ракові клітини розповсюджуються по новим тканинам і, в кінцевому підсумку, викликають дисфункцію органів і смерть. Розуміння молекулярних механізмів, пов'язаних з процесом метастазування, може допомогти ефективно і цілеспрямовано запобігти та лікувати ракові метастази. Увага сучасних дослідників направлена на вивчення шляхів активації тромбозів, коагуляції та утворення тромбів, як необхідних умов метастазування пухлинних клітин. Складні механізми індукції та коагуляції тромбоцитів в поєднанні з підвищенням активності фактора, активізуючого ріст ендотелію судин, забезпечують початок розвитку метастатичного вогнища на відстані від первинної пухлини. Вивчення та розробка можливостей блокування цих механізмів представляє перспективний шлях покращення результатів лікування онкологічних хворих. В цій оглядовій статті ми ставили мету надати в стислому вигляді перспективи вивчення механізмів метастазування опухолей, а також розглянути існуючі на сьогоднішній день додаткові можливості для оптимізації результатів лікування онкопатології.*

Abstract. Mechanisms of hematogenous tumor metastasis. Desyaterik V.I., Shevchenko Y.S. *Metastasis is the most common cause of mortality associated with cancer, however, our understanding of these processes is insufficient. Metastasis is the end product of a dynamic process in which different interactions between cancer cells and the microenvironment of the organism result in the changes that allow these cells to exceed programmed behavior. Thus, cancer cells spread to new tissues and, ultimately, cause organ dysfunction and death. Understanding the molecular mechanisms involved in the process of metastasis may help to effectively and purposefully prevent and treat cancer metastasis. Attention of the modern researchers aimed at exploring ways to activate thrombosis, coagulation and formation of blood clots, as a prerequisite for metastasis of tumor cells. Sophisticated mechanisms of inducing and coagulation of platelets in combination with the increased activity of the activating vascular endothelial growth factor provide the onset of metastatic foci at a distance from the primary tumor. Learning and development opportunities to block these mechanisms is a promising way to improve the results of treatment of cancer patients. In this review article, we aimed to provide in a concise manner the prospects of studying mechanisms of tumor metastasis, as well as review existing today additional opportunities to optimize the results of treatment of cancer pathology.*

Під час метастатичного дисемінування пухлинні клітини надходять у кровоносні і/або лімфатичні судини. У той час, як присутність пухлинних клітин у регіонарних лімфатичних вузлах є одним з критеріїв у визначенні стадії раку, розповсюдження пухлинного процесу у віддалені ділянки відбувається головним чином з током крові [21]. Гематогенне метастазування відбувається в такій послідовності: відділення пухлинної клітини від первинної пухлини й

інтравазація в кровоносні судини; дисемінування з потоком крові; фіксація ракових клітин в органах; колонізація цих тканин з формуванням вторинних пухлин.

Вперше взаємозв'язок між кількістю тромбоцитів і розвитком метастазів у ході експерименту довів G.Gasic у 1968 році. Більше того, тромбоцитоз спостерігався в значній популяції пацієнтів з раковими захворюваннями, з різними варіантами ураження і залежно від типу

пухлини. Для більшості злоякісних утворень підвищення числа тромбоцитів було обернено пропорційно виживаності, що зробило тромбоцитоз маркером поганого прогнозу розвитку хвороби [10]. Це пояснюється тим фактом, що тромбоцити сприяють циркуляції пухлинних клітин у кровоносній системі, а також сприяють їх екстравазації і колонізації.

З'єднання між рецепторами тромбоцитів і їх лігандами, які знаходяться в суміжності з субендотеліальним позаклітинним матриксом (або на деяких пухлинних клітинах) веде до активації тромбоцитів. Цей процес активації викликає швидке ремоделювання цитоскелету та морфологічні зміни клітини з дисковидної форми на сферичну. До активації тромбоцитів також призводить екзоцитоз α - і твердих гранул, невеликих внутрішньоклітинних гранул, які є тільки в тромбоцитах і їх попередниках. Секреція зв'язуючих протеїнів, таких як фактор Віллебранда і фібриноген з α -гранул та так званих медіаторів другої хвилі, як аденозин дифосфат і серотонін з твердих гранул разом з продукцією та секрецією тромбоксану А2 (ТхА2) призводить до залучення додаткових тромбоцитів у зростаючий тромб [34]. Всі основні тромбоцитарні сигнальні механізми зводяться у "фінальний спільний шлях" активації, який веде до адгезії і агрегації тромбоцитів.

Активовані тромбоцити також сприяють коагуляції, тим самим збільшуючи синтез і активність теназ та протромбіназного комплексу на поверхні тромбоцита. Крім того, активовані тромбоцити вивільняють неорганічні поліфосфати, які є тригерами коагуляції, пов'язуючи й активуючи фактор XII. Процеси активації тромбоцитів, коагуляції і утворення тромбу є ключовими не тільки при зупинці кровотечі після травми тканин, але також є вирішальним фактором у гематогенному метастазуванні пухлини [27].

Під час циркуляції в крові пухлинні клітини можуть активувати тромбоцити під час прямого контакту або шляхом вивільнення таких медіаторів, як АДФ, тромбін, тромбоксан А2 або асоційованих з пухлиною протеїназ. Здатність пухлинних клітин до агрегації тромбоцитів вперше була описана в 1968 році й отримала назву "індукована пухлиною агрегація тромбоцитів" (tumor cell-induced platelet aggregation, або ТСІРА).

Було виявлено, що ТСІРА впливає на гематогенне метастазування, полегшуючи затримку емболу пухлинної клітини в мікроциркуляції. Надалі агрегація тромбоцитів захищає пухлинну клітину від імунологічної атаки в циркуляції.

Існує 2 основних шляхи активації тромбоцитів. Один з них запускається глікопротеїном (GP) VI і лектиновим рецептором 2 С-типу (CLEC-2, або C-type lectin receptor 2), включаючи каскад фосфориляції тирозину, утворюючи активаційний тирозинмістний мотив імунорецепторів (ITAM, або Immunoreceptor tyrosine-based activation motif), що веде до повної активації тромбоцитів. З іншого боку, розчинні агоністи, такі як тромбін, АДФ і ТхА2 стимулюють рецептори, які з'єднують гетеротримерний G-білок і запускають окремий сигнальний шлях. Багато з основних структурних компонентів тромбоцитів і їх рецепторів, які сприяють гемостазу, також пов'язані з розвитком пухлини [36].

GPVI є ITAM-асоційованим тромбоцитарним специфічним рецептором до колагену, який виступає медіатором у процесах потужної клітинної активації, його відсутність знижує експериментальне метастазування у мишей близько 50%, при цьому не впливаючи на зростання первинної пухлини. Клінічно цей факт може представляти певний інтерес, оскільки розроблено безліч стратегій з використанням GPVI, а його дефіцит чинить мінімальний вплив на гемостатичну функцію тромбоцитів. CLEC-2 відкрито відносно недавно – він є рецептором активації тромбоцитів, бере участь в утворенні тромбу *in vivo* при взаємодії з лігандом, який до теперішнього часу не ідентифікований. Єдиним відомим фізіологічним лігандом CLEC-2 є подопланін - трансмембранний протеїн, який не був знайдений у кровоносних судинах. Тим не менш, подопланін продукується різними типами пухлин, а блокада взаємодій подопланін - CLEC-2 пригнічує ТСІРА *in vitro* і метастазування *in vivo*. Таким чином, втручання в ці взаємодії є багатообіцяючим у стратегії попередження утворення метастазів.

Тромбоцити виділяють два G-протеїни, які зв'язують рецептори АДФ: P2Y₁ і P2Y₁₂, обидва з яких сприяють агрегації тромбоцитів. Деякі пухлинні клітини секретують АДФ, прямо ініціюючи агрегацію тромбоцитів, а відсутність P2Y₁₂ знижує чутливість до експериментального метастазування. Більше того, секреція АДФ зі стимульованих тромбоцитів (наприклад, активованих ITAM рецепторами) посилює ТСІРА. Проте останні дослідження на мишах, які не могли секретувати вміст щільних гранул, а також тих, у яких були відсутні ендотеліальні АДФ рецептори, показали, що АДФ з тромбоцитів є більш значущим фактором у процесах екстравазації, ніж для ТСІРА. Тромбін – найбільш потужний агоніст тромбоцитів, який реалізує

свій ефект, роз'єднуючи пов'язані G-протеїном активовані протеазою рецептори PAR-1 і PAR-2 в тромбоцитах людини. У деяких типах пухлин був виявлений тканинний фактор - це викликало припущення, що індукована пухлинними клітинами коагуляція запускає ТСІРА за допомогою тромбіну. Терапія з використанням прямого інгібітора тромбіну гірудину приводила до інгібування ТСІРА *in vitro* у випадках деяких пухлин. Поряд з цим, відсутність PAR-4 приводила до обмеження експериментального метастазування тою ж мірою, що й неолік тромбоцитів. До того ж, уже гетерозиготні PAR-4 (які чинять середній вплив на гемостаз) показували зниження експериментального метастазування, вказуючи на те, що зниження активності тромбіну достатньо для ослаблення метастазування. Таким чином, миші, у яких був відсутній $G\alpha_q$, субодиниця G-протеїну, що критично знижує PAR-4 та інші рецептори, були захищені від експериментального метастазування [15].

Зрештою, наслідком активації тромбоцитів є конформаційні зміни інтегринів, що робить можливими високоафінні взаємодії з їх лігандами і результуючу міцну адгезію й агрегацію. Humphries і співавт. були першими, хто показав, що агрегація тромбоцитів за допомогою інтегринів необхідна для результативного експериментального метастазування, після того як з'ясували, що синтетичний, який містить RGD (Аргінілглутаміласпарагінову кислоту), пептид, отриманий з фібронектинової послідовності, може пригнічувати експериментальне метастазування клітин меланоми у мишей. Пізніші дослідження підтвердили ключову роль головного інтегрину тромбоцитів $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb / IIIa) у процесах ТСІРА та експериментальному метастазуванню при блокаді GPIIb / IIIa-антитіл, дефіциті інтегрину (при видаленні $\beta 3$ -субодиниці) або відсутності його головного ліганду – фібриногену. Активація GPIIb / IIIa також, мабуть, необхідна для секреції проангіогенних факторів з тромбоцитарних α -гранул, що дає можливість припустити важливу роль GPIIb / IIIa в проліферації метастазів пухлини [20].

Істинна важливість кожного активатора тромбоцитів для метастазування пухлини на сьогоднішній день залишається невідомою, а деякі дані свідчать про те, що механізми активації тромбоцитів пухлинними клітинами можуть бути специфічними, а в деяких випадках – винятковими.

Хоча механізми, за допомогою яких пухлинні клітини індукують агрегацію тромбоцитів,

можуть відрізнятися залежно від типу раку, загальним для них є особлива перевага для виживання. Вважається, що під час циркуляції виживає менше 0,1% пухлинних клітин, у той час як інші швидко знищуються рушійною силою або при атаці імунною системою [22]. Натуральні кілери (НК) забезпечують найбільш ефективний протипухлинний захист серед усіх циркулюючих імунних клітин, однак для їх роботи необхідний прямий контакт з пухлинною клітиною. Тромбоцитопенія, викликана зменшенням числа тромбоцитів при введенні анти-тромбоцитарної сироватки або порушенням продукції тромбоцитів, значно знижує експериментальне метастазування. Відомо, що рівня тромбоцитів у 30% від контрольного рівня достатньо, щоб повною мірою викликати метастазування в експерименті [26].

Результатом ТСІРА є тромбоцитарне екранування пухлинної клітини, що захищає її від натуральних кілерів. На додаток до фізичного екранування пухлинних клітин від НК, тромбоцити також знижують активність останніх. Частково це відбувається за рахунок активації імунорецептора NKG2D на клітці НК при виділенні з тромбоцитів трансформуючого ростового фактору β (TGF β). Більше того, пухлинні клітини приймають від тромбоцитів головний комплекс гістосумісності, а також експресують ті ж молекули адгезії і рецептори, що і тромбоцити, таким чином мімікуючи під клітини господаря і йдучи з поля зору клітин імунної системи. Крім впливу на клітини НК, ТІРА також уповільнює дозрівання дендритних клітин - основних антигенпрезентуючих клітин імунної системи шляхом вивільнення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) з α -гранул тромбоцитів [35].

Коли пухлинній клітині вдається вступити в кровотік і уникнути імунологічної деструкції, вони зміцнюються у віддалених органах і починають процес екстравазації, колонізуючи орган-мішень. Для початку процесу екстравазації пухлинній клітині необхідно прикріпитися до люмінального боку ендотеліальної клітини, роблячи можливою подальшу трансендотеліальну міграцію. Медіатором цих процесів є різні рецептори адгезії на поверхні пухлинної та ендотеліальної клітин (ЕК), які в доповненні посилюються тромбоцитами. Тромбоцити є сильними регуляторами судинної проникності, особливо при запальних процесах, вони також перші, хто взаємодіє з пухлинними клітинами в кровоносному руслі [12].

Тромбоцити виділяють з α -гранул фактори росту, такі як фактор росту тромбоцитів (Platelet-

derived growth factor, PDGF), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF β), епідермальний фактор росту (EGF), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), фактор росту ендотелію судин (VEGF), сфінгозин 1-фосфат (S1P) і лізофосфатидну кислоту (LPA), які впливають на васкулярну цілісність у мікросередовищі агрегати пухлина - тромбоцити, прикріплені до ЕК. Тромбоцити виділяють TGF β 1, таким чином запускаючи в пухлинних клітинах сигнальний шлях TGF β / SMAD, а мегакаріоцитарний / тромбоцитарний специфічний дефіцит TGF β знижує експериментальне метастазування в легеневі тканини мишей. У доповненні до вищесказаного, прямий контакт тромбоцитів з пухлиною індукує в подальшому сигнальний шлях NF-kB (ядерний фактор «каппа-бі»). Разом сигнальні шляхи TGF β / SMAD і NF-kB сприяють епітеліальній-мезенхімальної трансформації і інвазивній здатності пухлини. S1P стимулює ендотеліальні клітини й виступає потужним інгібітором судинної проникності. LPA підвищує проникність мікроваскулярних ендотеліальних клітин головного мозку, це дає підстави припустити, що ці 2 α -гранулярні фактори можуть безпосередньо впливати на цілісність судин при екстравазації пухлинних клітин. До того ж, α -гранули містять матричні металопротеїнази (MMPs), які, при секреції, можуть робити свій внесок в інвазію пухлинних клітин, викликаючи розпад позаклітинного матриксу та ремоделювання навколишніх тканин. Важливо відзначити, що прямі докази цих припущень до теперішнього часу відсутні [1, 19].

Крім α -гранул, тромбоцити також мають тверді гранули, які містять невеликі неорганічні молекули, такі як АТФ, АДФ і серотонін. Тромбоцити активно сприяють екстравазації пухлинних клітин, вивільняючи АТФ після спровокованої пухлинними клітинами активації. У мишей з дефіцитом протеїну Munc13-4, не здатних секретувати тверді гранули, трансміграція пухлинних клітин була знижена. Можна припустити, що сигнальний шлях АТФ-P2Y2 важливий на ранніх етапах екстравазації для відкриття міжклітинних з'єднань ендотеліальних клітин, у той час як сигнальний шлях TGF β 1/SMAD необхідний на більш пізніх стадіях для активізації епітеліального-мезенхімального переходу. Ще однією важливою біоактивною молекулою є серотонін, який здатний викликати і вазоконстрикцію, і вазодилатацію. Давно відомо, що циркулюючі пухлинні клітини можуть підвищувати рівень серотоніну в плазмі, а блокада серотонінових рецепторів зменшує рівень експе-

риментального метастазування пухлини в печінку [24].

Цікавим фактом є те, що про-метастатичний ефект тромбоцитів може мати органоспецифічність, оскільки в експерименті вони показали посилення метастазування меланоми в легені, але на метастази в печінку такого ефекту не спостерігалося [9].

Уже в 1971 році Y Folkman припустив, що для уникнення викликаних гіпоксією затримки росту і некрозу, розвиток пухлини залежить від ангиогенезу [25]. Зростання метастатичних вогнищ також великою мірою залежить від формування нових кровоносних судин. Тромбоцити індукують проліферацію ендотеліальних клітин і формування каналів, а втрата тромбоцитів інгібує ангиогенез на ранніх стадіях і знижує формування нових судин. Більше того, тромбоцити відіграють ключову роль у стабілізації сформованих судин. Гранули тромбоцитів містять безліч різних розділених на осередки проангіогенних факторів, серед яких найбільш значущими є фактор росту ендотелію судин (VEGF, Vascular endothelial growth factor), лізофосфатидна кислота (LPA), інсуліноподібний фактор росту (IGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), ангиопоетину, матриксна металопротеїназа-1, 2 і 9 (MMP-1,2,9), а також антиангіогенні фактори (TGF β 1, тромбоспондин-1, S1P, тромбоцитарний фактор-4, ангиостатин і тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази), які можуть секретуватись залежно від стимулу. Важливим проангіогенним фактором є VEGF, який секретується з тромбоцитів після активації PAR-1 (активуються протеазою рецептор) і стимулює ангиогенез у метастатичних вогнищах. Цікаво, що секреція VEGF підвищується після стимуляції тромбоцитів тромбіном у пацієнтів з раком грудей. VEGF також стимулює секрецію vWF з ендотеліальних клітин, таким чином підтримуючи адгезію тромбоцитів у метастатичних вогнищах. У свою чергу, активація PAR-4 призводить до секреції антиангіогенних факторів ендостатину [4]. Ці дані припускають, що пухлинні клітини можуть використовувати тромбоцити, щоб точно регулювати ангиогенне середовище, але частка кожного перерахованого вище чинника у розвитку пухлинних метастазів до теперішнього часу залишається нез'ясованою.

Тісний взаємозв'язок між пухлиною і тромбозом відома ще з 1985 року, коли Armand Trousseau вперше описав процеси тромбозу в ще не діагностованому раку. Пухлина сприяє активації процесів коагуляції в кровотоці, що

призводить до стану гіперкоагуляції або хронічної дисемінованої інтраваскулярної коагуляції (DIC, disseminated intravascular coagulation). Відхилення як мінімум в одному з лабораторних показників коагуляції є нормою у таких пацієнтів, навіть без явних тромботичних та/або геморагічних проявів. Результати лабораторних тестів демонструють, що процеси утворення фібрину та фібринолізу розвиваються паралельно з пухлиною, посилюючись при наявності метастазів [16].

Хоча А. Trousseau повідомляв насамперед щодо венозних тромбозів у пацієнтів з раком шлунка, зараз термін "симптом Trousseau" служить для позначення будь-якого типу тромбоемболічних маніфестацій при наявності пухлини. До цієї групи входять: артеріальні й венозні тромбози, небактеріальні тромботичні ендокардити, тромботичні мікроангіопатії і венооклюзивні захворювання. Глибокий венозний тромбоз у венозних ложах нижніх кінцівок є найпоширенішим проявом і супроводжується глибоким венозним тромбозом верхніх кінцівок, легенеvim емболізмом, тромбозом церебральних синусів і мігруючим поверхневим тромбофлебітом. Великі ретроспективні і проспективні дослідження популяцій показують загальну кількість венозних тромбоемболій у межах 0,6%-7,8% [32]. Такий широкий діапазон пояснюється наявністю багатьох різних факторів, які пов'язані із загальним ризиком тромбоемболічних ускладнень, серед яких провідне місце посідає тип пухлини.

Дані про артеріальний тромбоемболізм більш обмежені, кількість випадків у пухлинних пацієнтів варіюється від 2% до 5% [17].

У пацієнтів з мієлопроліферативною пухлиною обширні тромбози виникають у 10-40% випадків, з них до 70% як результат артеріальних тромбоемболій, включаючи ішемічні атаки, гострий міокардальний інфаркт та периферичну артеріальну оклюзію [3].

Іншими тромботичними маніфестаціями, що зустрічаються у ракових хворих, є тромботична мікроангіопатія (ТМА) та вено-оклюзивні хвороби (VOD). ТМА представляють собою гетерогенну групу хвороб, що характеризуються мікроангіопатичною гемолітичною анемією, периферичною тромбоцитопенією та органною недостатністю різного ступеня тяжкості. ТМА у ракових хворих є рідким, але тяжким ускладненням з поганим прогнозом та може маніфестувати як тромботична тромбоцитопенічна пурпура та гемолітичний уремічний синдром. Щойно діагностована ТМА повинна на-

сторожити клініцистів, оскільки може бути ознакою ракової хвороби у пацієнта [14]. VOD є серйозним захворюванням печінки, що характеризується обструкцією малих внутрішньопечінкових центральних венул мікротромбами та відкладаннями фібрину. У найтяжчі своїй формі, VOD, кількість випадків якої знаходиться в межах 0-77%, це ускладнення асоціюється з рівнем смертності до 85%, як наслідок мультиорганної недостатності [29].

У пацієнтів з пухлиною патологічна кровотеча є досить поширеною причиною смертності, досягаючи 10% у пацієнтів з щільними пухлинами і вище при наявності гематологічних зловиякних захворювань [13].

Пухлинні клітини можуть активізувати систему гемостазу за допомогою виділення прокоагуляційних ліпідів і протеїнів, запальних цитокінів і мікрочастин, а також при адгезії до васкулярної клітини-носія. Найбільш відмітним пухлинним прокоагулянтном є тканинний фактор (TF). Активність TF на пухлинній клітині може бути потенційована виділенням аніонних фосфоліпідів на зовнішній шар клітинної мембрани, а також секрецією гепаранази. Основною функцією гепаранази є руйнування гепарансульфату в екстрацелюлярному матриксі, таким чином викликаючи інвазію і метастазування пухлини. Тим не менш, гепараназа може взаємодіяти з TF інгібітором (TF pathway inhibitor, TFPI), що веде до збільшення активності TF на поверхні клітин [8].

Ще одним пухлинним прокоагулянтном є раковий прокоагулянт (cancer procoagulant, CP), який, на відміну від TF, прямим шляхом активує FX, незалежно від FVII. CP був виявлений у різних пухлинних, а також в амніон-хоріонних клітинах, але виявився відсутнім у нормально диференційованих клітинах. У пацієнтів з гострою промієлоцитарною лейкемією CP виділявся в гострий період хвороби і зникав по досягненні ремісії [5].

TF може активно виділятися пухлинними клітинами в мембран-асоційованій формі у вигляді TF-містних мікрочасток (MP). MP-є везикулами плазматичної мембрани 0.1-1µm в діаметрі, виробленими при активній везикуляції практично будь-якого типу клітин. Фосфоліпиди, що виділяються на поверхні MP, є підходящою аніонною фосфоліпідною поверхнею для утворення теназних і протромбіназних комплексів, таким чином, ініціюючи коагуляційний каскад, що може супроводжуватись супутнім виділенням TF. Підвищений рівень MP присутній як у пацієнтів з щільними пухлинами, так і при

гематологічних злоякісних новоутвореннях [7]. Патогенетична роль МР в асоційованих з раком тромбозах була продемонстрована при синдромі диссемінованої інтраваскулярної коагуляції (DIC) у мишей після внутрішньовенної ін'єкції великої кількості TF-позитивних МР пухлинного походження [11].

Пухлинні клітини також здатні взаємодіяти з фібринолітичною системою хазяїна завдяки виділенню активаторів плазміногену (uPA і t-PA), їх інгібіторів (PAI-1 і PAI-2), а також рецепторів, таких як uPAR і аннексін II (ко-рецептор плазміногену і тканинного активатора плазміногену tPA) [5].

Більше того, пухлинні клітини виділяють велику кількість розчинних прозапальних (фактор некрозу пухлини альфа [TNF- α] і інтерлейкін-1 бета [IL-1 β]) і проангіогенних (васкулярний ендотеліальний фактор росту [VEGF], основний фактор росту фібробластів [bFGF]) факторів, що може стимулювати протромботичні властивості васкулярних клітин. В ендотеліальних клітинах ці молекули індують виділення TF, стимулюючи утворення PAI-1 [5]. Здатність пухлинних клітин прилипати до судинного ендотелію сприяє локалізації утворення кров'яного згустку і формуванню тромбу.

В останнє десятиліття молекулярні дослідження експериментальних моделей людського раку продемонстрували, що онкоген і генно-опосередкована неопластична трансформація активації згортання є невід'ємною рисою неопластичної трансформації [33].

Активация коагуляції і ріст пухлини тісно пов'язані. Зростання пухлини та її агресивність великою мірою залежать від здатності ракових клітин викликати неоангіогенез і метастазування. Внесок у ці процеси різних компонентів системи гемостазу, включаючи тромбін, TF і FVIIa, FXa, фібриноген і васкулярні клітини, було ретельно доведено на *in vivo* й *in vitro* пухлинних моделях. Описані механізми включають як процеси, пов'язані з утворенням кров'яного згустку, що призводить до активації тромбоцитів і відкладення фібрину, так і процеси, що не залежать від такого [5].

Відкладення фібрину в пухлинних судинних сплетеннях підсилюють ангіогенез, тому є хорошим фундаментом для утворення нових судин. Більше того, матрикс фібрину пов'язує й ізолює фактори росту (VEGF, bFGF і інсуліноподібний фактор росту-1), захищаючи їх від протеолітичної деградації [5]. Фібриновий матрикс у пухлинній тканині знаходиться в постійній динаміці, одночасно зазнаючи депонування і

розчинення фібринолітичною системою, щоб бути заміщеним сполучною тканиною. У той же час, дефіцит фібриногену не порушує ріст і ангіогенез основної пухлини, але значно знижує метастазування, можливо зменшуючи адгезію і стабільність метастатичних клітин. Тромбоцити можуть бути активовані незалежно від тромбіну, шляхом виділення проагрегуючих субстанцій та механізмів адгезії [31].

Тромбін і TF беруть участь у прогресуванні пухлинного процесу через механізми, пов'язані з утворенням згустку, оскільки взаємодіють зі специфічними рецепторами, які належать до сімейства рецепторів, що активуються протеазами (PAR), виділеними раковими клітинами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами, клітинами гладкої мускулатури судин і макрофагами [5]. Розщеплена тромбіном PAR-1 стимулює фактори росту, хемокіни, а також виділення позаклітинних протеїнів, які сприяють проліферації і міграції пухлинних клітин. В ендотеліальних клітинах тромбін регулює безліч факторів, пов'язаних з ангіогенезом, таких як VEGF, bFGF, VEGFR і металопротеїназа (MMP) - 2. Тромбін і FXa можуть стимулювати ген Ctgf1, що запускає ангіогенез, а також виділення фактора росту сполучної тканини (CTGF) [30]. У результаті активовані тромбіном тромбоцити стають значною мірою проангіогенними після виділення проангіогенних факторів зі своїх гранул, включаючи VEGF і тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [30]. Прометастатична активність тромбіну була доведена в експериментальних моделях, в яких кількість легеневи метастазів значно збільшилася після введення тромбіну [5]. Приєднання FVII до TF викликає розгортання сигнального каскаду, який викликає збільшення адгезії і міграції ендотеліальних клітин. Крім того, TF в комплексі з FVIIa і FXa активує один або кілька PARS, в тому числі ендотеліальних PAR-2, щоб підтримати ангіогенез *in vivo* [23].

Лейкоцити також залучені до процесів росту пухлини і метастазування. Нейтрофіли, активовані в пухлинному мікросередовищі місцевими медіаторами запалення (TNF- α), можуть приєднуватися до пухлинних клітин і посилювати їх міграцію через ендотеліальний бар'єр. Виділяючи металопротеїнази, вони можуть гідролізувати компоненти матриксу ендотеліальних клітин і сприяти рухливості пухлини [6].

Пухлинні клітини активують коагуляцію як прямим шляхом, так і опосередковано. Прямі механізми стосуються активності тканинного фактора і пухлинного прокоагулянту (cancer

procoagulant - CPA). TF і CPA були виявлені в клітинах різних пухлин, при цьому ТФ активує фактор X через комплекс TF-фактор VIIa, а CPA надає пряму дію на фактор X. Непрямі механізми активації є результатом взаємодії пухлинної клітини з моноцитами, тромбоцитами і ендотелієм за допомогою молекул адгезії, інтерлейкіну (IL) -1, фактора росту ендотелію судин (VEGF) і фактора некрозу пухлини (TNF), що продукуються пухлиною. У свою чергу, активовані тромбоцити, моноцити і ендотеліоцити можуть запускати коагуляційний каскад шляхом вивільнення TF або активації тромбоцитів [18, 37].

VEGF- один з членів сімейства структурно близьких між собою білків, які є лігандами для сімейства рецепторів VEGF. VEGF впливає на розвиток нових кровоносних судин і виживання незрілих кровоносних судин, зв'язуючись з двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептором-1 VEGF і рецептором-2 VEGF) і активує їх. Ці рецептори експресуються клітинами ендотелію стінки кровоносних судин. Зв'язування VEGF з цими рецепторами запускає сигнальний каскад, який в кінцевому результаті стимулює ріст ендотеліальних клітин судини, їх виживання і проліферацію. Ендотеліальні клітини беруть участь у таких різноманітних процесах, як вазоконстрикція і вазодилатація, презентація антигенів, а також служать важливим елементом всіх типів кровоносних судин. Таким чином, стимулюючи ендотеліальні клітини, VEGF відіграє центральну роль у процесі ангіогенезу [37].

Інгібування VEGF являє собою новаторський підхід до протипухлинної терапії, який може: привести до зворотного розвитку незрілих кровоносних судин, типових для пухлин; знизити проникність судин і, тим самим, внутрішньопухлинний тиск; зменшити ймовірність метастазування пухлини [37].

Багато дослідників впевнені, що найбільш значущою властивістю тромбоцитів є їхня

здатність екранувати пухлинні клітини від імунної відповіді. Отже, запобігання викликаній пухлинними клітинами агрегації тромбоцитів повинно зробити циркулюючі пухлинні клітини доступними для імунної чистки.

Функціональна регуляція GPIIb / IIIa є загальним шляхом для активації тромбоцитів усіма основними агоністами і, таким чином, явною мішенню для запобігання ТСПА. Кілька GPIIb / IIIa антагоністів мають клінічне застосування і їх цілющі ефекти були продемонстровані в експериментальному метастазуванні. Відносно недавно кілька клінічних досліджень виявили потенційний антиметастатический ефект ацетилсаліцилової кислоти, - антитромбоцитарний препарат "золотого стандарту", який пригнічує синтез ТхА2 і, таким чином, блокує один зі шляхів активації тромбоцитів.

Альтернативною стратегією щодо зниження дисемінації пухлини може бути використання нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину. Слід зауважити, що не антикоагуляційні властивості гепарину, а його здатність пригнічувати взаємодії Р-селектину – таким чином запобігаючи взаємодії пухлина – тромбоцити і пухлина - ендотеліальні клітини - є основним механізмом запобігання метастазування. Тим не менше, недавні дослідження виявили, що антикоагуляційний ефект гепарину знижує секрецію ангіогенних факторів з тромбоцитів.

Проведений огляд свідчить, що тромбоцити залучені практично у всі етапи гематогенного метастазування пухлин. З причини великої різноманітності характеристик пухлинних клітин та їх адаптивного потенціалу не може бути дослідження, яке б відповідало на всі питання про взаємодії пухлинних клітин з тромбоцитами. Сподіваємося, що краще розуміння взаємодій цих механізмів приведе до розширення спектра терапевтичних стратегій у лікуванні пацієнтів, які страждають на рак.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abnormal megakaryocyte development and platelet function in Nbeal2 mice / W.H. Kahr, R.W. Lo, L.Li [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol.122. – P. 3349-3358.
2. Anticoagulation inhibits tumor cell-mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response / E.M. Barinelli // *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – P. 101-112.
3. Blake-Haskins J.A. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents / J.A. Blake-Haskins, R.J. OLechleider, R.J. Kreitman // *Clin. Cancer. Res* – 2011. – Vol. 17. – P. 5858-5866.
4. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression / A. Falanga, M. Marchetti, A. Vignoli [et al.] // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2003. – N 1. – P. 673-678.
5. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor / H.K.Kim, K.S.Song, Y.S. Park [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 39. – P. 184-191.
6. Falanga A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects / A. Falanga, M. Marchetti,

- A. Vignoli // *J. Thromb. Haemost.* – 2013 – N 11. – P. 223-233.
7. Falanga A. Marchetti. Microparticles in tumor progression / A. Falanga, C.J. Tartari // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 132-136.
 8. Falanga A. Procoagulant mechanisms in tumour cells / A. Falanga, M. Panova-Noeva, L. Russo // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 49-60.
 9. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 285. – P. 1182-1186.
 10. Gao J. Increased platelet count is an indicator of metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma / J. Gao, H.Y. Zhang, Y.F. Xia // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 39-45.
 11. Genetic pathways linking hemostasis and cancer / D.Garnier, N.Magnus, E.D'Asti [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129 – P. 22-29.
 12. Gray platelet syndrome and defective thromboinflammation in Nbeal2-deficient mice / C. Deppermann, D. Cherpokova, Nurden P [et al.] // *Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123 – P. 3331-3342.
 13. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells / Y. Nadir, B. Brenner, S. Gingis-Velitski [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99 – P. 133-1341.
 14. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome / J.A. Coppell, P.G.Richardson, R. Soiffer [et al.] // *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* – 2010. – Vol. 16 – P. 157-168.
 15. Inhibition of in vivo tumor growth by the blocking of host alpha(v)beta3 alphaII(b)beta3 integrins / O. Engebraaten, M. Trikha, S. Juell [et al.] // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29. – P. 131-137.
 16. Khorana A.A. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer // A.A. Khorana, G.C. Connolly / *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4839-4847.
 17. Landolfi R. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation / R. Landolfi, L. Di Gennaro, A. Falanga // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2020-2028.
 18. LMWH bempiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells / A. Vignoli, M. Marchetti., L. Russo [et al.] // *Cancer Investigation.* – 2011. – Vol. 29. – P. 153-161.
 19. Medina V.A. Histamine [Receptors and cancer pharmacology] / V.A. Medina // *Rivera Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161.– P. 755-767.
 20. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor embolilabeled with 125 I-5-iodo-2'-deoxyuridine / J. Fidler // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1970. – Vol. 45 – P. 773-782.
 21. Microenvironmental regulation of metastasis / J.A. Joyce, J.W. Pollard, F. Muller, N. Mutch [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – N 9. – P. 239-252.
 22. Only severe thrombocytopenia result in bleeding and defective thrombus formation in mice / M. Morowski, T. Vogtle, P. Kraft [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 121. – P. 4938-4947.
 23. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro / M. Klink, K. Jastrzemska, M. Nowak [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 68. – P. 328-336.
 24. Parish. Platelets and P-selectin control tumor cell metastasis in an organ-specific manner and independently of NK cells / L.A. Coupland, B.H. Chong // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72. – P. 4662-4671.
 25. Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis / A. Zaslavsky, K.H. Baek, R.C. Lynch [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 4605-4613.
 26. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance / J. Tovari, E. Raso [et al.] // *J. Timar. Oncology.* – 2005. – Vol. 69. – P. 185-201.
 27. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo / F. Muller, W. Schenk, F. Muller, N. Mutch [et al.] // *Cell.* – 2009. – Vol. 139. – P. 1143-1156.
 28. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells / J.S. Palumbo, K.E. Talmage, J.V. Massari [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105 – P. 178-185.
 29. Reeves B.N. Acquired hemophilia in malignancy / B.N. Reeves, N.S. Key // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 66-68.
 30. Role of protease activated receptor 1 and 2 signaling in hypoxia-induced angiogenesis / H.Uusitalo-Jarvinen, B.M. Mueller [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1456-1462.
 31. Ruf W. Tissue factor and PAR signaling in tumor progressi / W. Ruf // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 120. – P. 7-12.
 32. Sanon S. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients // S. Sanon, D.J. Lenihan, E. Mouhayar / *Vasc. Med.* – 2011. – N 16 – P. 119-130.
 33. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice/ J.S.Palumbo, J.M.Potter, L.S. Kaplan [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 6966-6972.
 34. Stegner D. Platelet receptor signaling in thrombus formation / D. Stegner, D. Stegner, B. Nieswandt // *J. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 89. – P. 109-121.
 35. Stepping out of the flow: capillary extravasation in cancer metastasis / F.L. Miles, F.L. Pruitt, K.L. van Golen [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 305-324.
 36. Suzuki-Inoue K. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects / K. Suzuki-Inoue, O. Inoue, Y. Ozaki // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – N 1. – P. 44-45.
 37. The role of aspirin in cancer prevention / M.J. Thug // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2012. – N 9. – P. 259-267.
 38. VEGF-A isoform-specific regulation of calcium ion flux, transcriptional activation and endothelial cell migration / G.W. Fearnley, A.F. Bruns, S. Wheatcroft [et al.] // *Biol. Open.* – 2015. – N 1. – P. 87-89.

REFERENCES

1. Kahr WH, Lo RW, Li L et al. Abnormal megakaryocyte development and platelet function in Nbeal2 mice. *Blood*. 2013;122:3349–58.
2. Barinelli EM. Anticoagulation inhibits tumor cell-mediated release of platelet angiogenic proteins and diminishes platelet angiogenic response. *Blood*. 2014;123:101–12.
3. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5858–66.
4. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A et al. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1:673–8.
5. Kim HK, Song KS, Park YS et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer*. 2003;39:184-91.
6. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11:223–33.
7. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*. 2012;129:132–6.
8. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49-60.
9. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *J. Folkman. N Engl J Med*. 1971; 285:1182–6.
10. Gao J, Zhang HY, Xia YF [Increased platelet count is an indicator of metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma]. *Tumour Biol*. 2013;34:39-45.
11. Garnier D, Magnus N, D’Asti E et al. Genetic pathways linking hemostasis and cancer. *Thromb Res*. 2012;129:22–9.
12. Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P et al. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *Clin Invest*. 2013;123:3331–42.
13. Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost*. 2008;99:133-41.
14. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:157–68.
15. Engebraaten O, Trikha M, Juell S et al. Inhibition of in vivo tumor growth by the blocking of host alpha(v)beta3 alphaII(b)beta3 integrins. *Anticancer Res*. 2009; 29:131-7.
16. Khorana AA Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839–47.
17. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008;22:2020–8.
18. Vignoli A, Marchetti M, Russo L et al. LMWH bempiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells. *Cancer Investigation*. 2011;29:153-61.
19. Medina VA, Histamine ES. [Receptors and cancer pharmacology]. *Rivera / Pharmacol*. 2010;161:755-67.
20. Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor embolilabeled with 125 I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst*. 1970;45:773-82.
21. Joyce JA, Pollard JW, Muller F, Mutch N, Schenk W et al. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:239-52.
22. Morowski M, Vogtle T, Kraft P et al. Only severe thrombocytopenia result in bleeding and defective thrombus formation in mice. *Blood*. 2013;121:4938-47.
23. Klink M, Jastrzebska K, Nowak M et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. *Scand J Immunol*. 2008;68:328–36.
24. Coupland LA, Chong BH, Parish CR. Platelets and P-selectin control tumor cell metastasis in an organ-specific manner and independently of NK cells. *Cancer Res*. 2012;72:4662-71.
25. Zaslavsky A, Baek KH, Lynch RC et al. Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis. *Blood*. 2010;115:4605–13.
26. Tovari J, Raso E et al. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance. *J. Timar. Oncology*. 2005;69:185-201.
27. Muller F, Schenk W, Muller F, Mutch N, Schenk W et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*. 2009;139:1143-56.
28. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105:178–85.
29. Reeves BN, Key NS. Acquired hemophilia in malignancy. *Thromb Res*. 2012;129:66–8.
30. Uusitalo-Jarvinen H, Kurokawa, Mueller BM et al. Role of protease activated receptor 1 and 2 signaling in hypoxia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1456–62.
31. Ruf W. Tissue factor and PAR signaling in tumor progression. *Thromb Res*. 2007;120:7-12.
32. Sanon S, Lenihan DJ, Mouhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med*. 2011;16:119-30.
33. Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Cancer Res*. 2002;62:6966-72.
34. Stegner D, Stegner D, Nieswandt B. Platelet receptor signaling in thrombus formation. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89:109-21.
35. Miles FL, Pruitt FL, van Golen KL et al. Stepping out of the flow: capillary extravasation in cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2008;25:305-24.
36. Suzuki-Inoue K, Inoue O, Ozaki Y. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects. *J. Thromb Haemost*. 2011;1:44–45.
37. Thug MJ. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:259–67.
38. Fearnley GW, Bruns AF, Wheatcroft S. et al. VEGF-A isoform-specific regulation of calcium ion flux, transcriptional activation and endothelial cell migration. *Biol Open*. 2015;1:87–89.

Стаття надійшла до редакції
16.12.2015



УДК 616.24-007.272-036.1:159.92

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
Ю.В. Губа**

**ОСОБЛИВОСТІ ПСИХІЧНОГО СТАТУСУ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У РІЗНІ ФАЗИ
ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 1
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of internal medicine 1
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: yguba.ua@mail.ru

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, ремісія, депресія, тривожність
Key words: COPD exacerbation, remission, depression, anxiety

Реферат. Особенности психического статуса больных хроническим обструктивным заболеванием легких в разные фазы патологического процесса. Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Губа Ю.В. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) имеет значительное влияние на различные аспекты жизни больных вследствие ежедневных симптомов, частых обострений, коморбидных состояний, в частности тревоги и депрессии. В научной литературе встречаются различные данные о связи между частотой возникновения и тяжестью обострений ХОЗЛ с одной стороны, и сопутствующими депрессией и повышенной тревожностью – с другой. Цель нашего исследования – изучить выраженность и частоту депрессии и тревожности у больных ХОЗЛ в фазу обострения и в стабильную фазу у пациентов с разным сроком ремиссии. Было обследовано 108 больных ХОЗЛ, распределенных на две группы. Основная группа – 16 больных ХОЗЛ, обследованных на двух визитах: в фазу обострения и через два месяца после его окончания. Группа сравнения – 92 больных ХОЗЛ, находящихся в стабильной фазе заболевания в течение не менее трех месяцев. Обследование больных включало общеклинические методы, оценку клинических симптомов ХОЗЛ, оценку психического статуса с помощью Госпитальной Шкалы тревоги и депрессии. Было обнаружено, что симптомы депрессии и тревожности у больных ХОЗЛ в фазе обострения более выраженные, чем в стабильную фазу. Определено, что частота депрессии и повышенной тревожности у больных ХОЗЛ имеет тенденцию к снижению через два месяца после разрешения обострения. Также было показано, что у больных ХОЗЛ с сопутствующими нарушениями психостатуса преобладает легкая степень тяжести депрессии и повышенной тревожности. Кроме того, обнаружена корреляционная связь между выраженностью одышки и выраженностью депрессии у больных ХОЗЛ с сопутствующей депрессией в стабильную фазу заболевания.

Abstract. Peculiarities of mental status in patients with chronic obstructive pulmonary disease in different phases of the pathological process. Pertseva T.O., Konopkina L.I., Huba Iu.V. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a significant impact on various aspects of life of patients due to of daily symptoms, frequent exacerbations, comorbid conditions, including anxiety and depression. In the scientific literature there are different data on the relationship between the frequency of occurrence and severity of exacerbations of COPD on the one hand and concomitant depression and increased anxiety on the other hand. The aim of our study – to examine frequency and severity of depression and anxiety in patients with COPD exacerbation and in stable phase of the disease in patients with varying terms of remission. We examined 108 patients with COPD, which were divided into two groups. The main group – 16 patients with COPD were examined in two visits: in exacerbation and after two months of its completion. A comparison group – 92 patients with COPD in stable phase of the disease for at least three months. Examination of patients included general clinical methods, evaluation of clinical symptoms of COPD, evaluation of mental status using Hospital Anxiety and Depression Scale. It was found that symptoms of depression and anxiety are more expressed in patients with COPD exacerbation than in the stable phase. It was determined that the frequency of depression and anxiety in patients with COPD tends to decrease in two months after the exacerbation. It was also shown that mild depression and anxiety prevail in COPD patients with impaired mental state. In addition, there was found correlation between severity of dyspnea and depression severity in COPD patients with concomitant depression in the stable phase of the disease.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хвороба, яка має значний вплив на різні аспекти життя хворих внаслідок порушення їх працездатності, функціональних можливостей,

зниження якості життя, чому сприяють як наявність щоденних симптомів, так і часті загострення [5].

Депресія і тривожність є одними з коморбідних станів при ХОЗЛ. Існує думка, що є зв'язок між частотою виникнення та тяжкістю загострень ХОЗЛ з одного боку, та супутніми депресією та підвищеною тривожністю – з іншого [12]. Дослідники вивчали різні аспекти поєднання депресії, підвищеної тривожності з виразністю проявів ХОЗЛ у фазі загострення. Так, визначений вплив депресії і тривожності на частоту й тяжкість загострень, частоту повторних госпіталізацій, встановлений зв'язок виразності депресії та тривожності з виразністю задишки, зв'язок частоти депресії зі статтю і частотою смертності, показано зниження якості життя хворих на тлі депресії та підвищеної тривожності, доведений вплив соціально-економічних факторів на виразність депресії у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення [4, 8, 11].

У той же час, дослідниками мало приділялося уваги вивченню змін психічного стану в динаміці – під час загострення та/або після виходу з нього. Крім того, не досліджувалися порушення психостатусу у хворих з різною тривалістю ремісії.

Враховуючи вищенаведене, метою нашого дослідження було вивчити виразність та частоту депресії і тривожності у хворих на ХОЗЛ як у фазу загострення, так і в стабільну фазу у пацієнтів з різним строком ремісії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 108 хворих на ХОЗЛ, розподілених на дві групи.

Основну групу склали 16 хворих на ХОЗЛ (чоловіків – 14 ($85,5 \pm 8,3$ %), жінок – 2 ($12,5 \pm 8,3$ %), середній вік – $57,6 \pm 2,1$ року), які були обстежені на двох візитах: візит 1 – у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ помірної тяжкості, візит 2 – через два місяці після закінчення загострення.

Групу порівняння склали 92 хворих на ХОЗЛ (чоловіків – 78 ($84,8 \pm 3,7$ %), жінок – 14 ($15,2 \pm 3,7$ %), середній вік – $64,0 \pm 0,8$ року), які знаходилися у стабільну фазу патологічного процесу щонайменше три місяці.

Формулювання клінічного діагнозу ХОЗЛ, визначення фази захворювання, типу та ступеня тяжкості загострення проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [1].

Усі хворі отримували терапію відповідно до клінічної групи, фази захворювання згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [1].

Інформовану згоду на участь у дослідженні підписали усі хворі.

Обстеження хворих включало загальноклінічні методи (оцінку скарг, анамнезу захворювання, загального анамнезу, фізикальне обсте-

ження), оцінку клінічних симптомів за допомогою опитувальників (Модифікованої шкали задишки Медичної дослідницької ради (англ. – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)), Тесту оцінки ХОЗЛ (англ. – COPD Assessment Test (CAT)) [1, 3, 7], спірометрію з визначенням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) після проби з бронхолітиком методом комп'ютерної спірометрії на апараті MasterScreen Body/Diff (Jaeger, Німеччина).

Оцінка психічного статусу проводилась за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), яка розроблена для виявлення депресивних і тривожних порушень у хворих соматичного профілю. Шкала HADS складається з 14 пунктів, 7 з яких стосуються виразності симптомів депресії, 7 інших – виразності симптомів тривожності. Оцінка результатів по виразності депресії та тривоги проводиться окремо. Кількість балів 0–7 відповідає відсутності депресії та нормальному рівню тривожності, 8–10 – легкому ступеню депресії та тривожності, 11–15 – помірному ступеню депресії та тривожності, ≥ 16 – тяжкому ступеню депресії та тривожності [6, 9, 10].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу за допомогою програми STATISTICA 6.1 з використанням кореляційного аналізу (кореляція Спірмана). Оцінка достовірності відмінностей проводилась за критеріями Манна-Уїтні та Пірсона. Аналіз показників з нормальним розподілом проводився за середнім значенням та помилкою середнього, з ненормальним розподілом – за медіаною та квартилями (Me [25–75]) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-функціональні показники та показники виразності депресії і тривожності мали певні відмінності у хворих основної групи на візитах 1 і 2 та у хворих групи порівняння (табл. 1).

Таким чином, було виявлено, що виразність симптомів ХОЗЛ та рівень ОФВ₁ достовірно не відрізнялись у хворих на початку загострення та через два місяці після загострення. Можна думати, що виразність задишки, яку суб'єктивно відчуває хворий, не завжди відображає тяжкість загострення, а у хворих з тяжким перебігом хвороби свідчить про ступінь вентиляційних порушень, який вже сформувався. Щодо виразності клінічних симптомів, визначених за шкалою САТ, вони мали певну тенденцію до покращення, проте й через два місяці після загострення суттєво не змінилися. Оскільки цей опитувальник значною мірою стосується загального

стану хворих, виразності кашлю, порушення сну, найбільш імовірно, ці показники ще тривалий час не нормалізуються, а в деяких хворих з тяжким перебігом не нормалізуються взагалі, що було показано у групі порівняння. Так, виразність симптомів ХОЗЛ та рівень ОФВ₁ практично не відрізнялись у хворих з різною тривалістю ремісії. У той же час була виявлена тенденція до зменшення виразності симптомів депресії в цілому у хворих через два місяці після

виходу із загострення порівняно з виразністю депресії у цих хворих на початку загострення. Щодо виразності тривожності, було визначено, що цей показник в цілому достовірно вищий у хворих під час загострення, ніж через два місяці після його закінчення. Виразність тривожності в цілому у хворих з нетривалою ремісією достовірно не відрізнялася від виразності тривожності у хворих з тривалою ремісією.

Таблиця 1

Клініко-функціональні показники та показники психічного статусу у хворих основної групи на візитах 1 та 2 і у хворих групи порівняння (M±m)

Групи хворих	Показники				
	рівень задишки за mMRC, бали	виразність симптомів за САТ, бали	ОФВ ₁ (% належної величини)	виразність депресії за шкалою HAD-S, бали	виразність тривожності за шкалою HAD-S, бали
Основна група:					
- візит 1	2,5 [1,5–3]	17,6 ± 1,7	49,7 ± 4,2	6,1 ± 0,8	6,3 ± 1,0
- візит 2	2 [1–3]	14,2 ± 1,5	57,2 ± 5,2	4,0 ± 0,6	3,6 ± 0,8
Група порівняння	2 [1–3]	16,4 ± 0,8	54,2 ± 1,7	5,5 ± 0,3	4,4 ± 0,4
P_{v1-2}	0,372	0,131	0,268	0,052	0,048
P_{o-p}	0,956	0,285	0,491	0,084	0,375

Примітки: 1, 2 – позначення візитів 1 та 2; о – основна група; п – група порівняння.

Щодо частоти депресії та підвищеної тривожності (табл. 2), у хворих на початку загострення вони були виявлені приблизно у третини випадків, а через два місяці після виходу із загострення – приблизно у п'ятої частини осіб,

що статистично не відрізняється від показників у групі порівняння, де депресія та підвищена тривожність були виявлені менше, ніж у однієї чверті хворих.

Таблиця 2

Частота депресії та підвищеної тривожності у хворих основної групи на візитах 1 та 2 і у хворих групи порівняння

Групи хворих	Частота депресії за шкалою HAD-S, абс. (% ± m)	Частота підвищеної тривожності за шкалою HAD-S, абс. (% ± m)
Основна група:		
- візит 1	6 (37,5 ± 12,1)	5 (31,3 ± 11,6)
- візит 2	3 (18,6 ± 9,8)	2 (12,5 ± 8,3)
Група порівняння	22 (23,9 ± 4,5)	19 (20,7 ± 4,2)
P_{v1-2}*	0,117	0,084
P_{o-p}#	0,502	0,293

Примітки: 1, 2 – позначення візитів 1 та 2; о – основна група; п – група порівняння.

Стосовно ступеня тяжкості депресії, то за даними індивідуального аналізу із шести осіб, які мали депресію на момент загострення, у чотирьох (66,7%) хворих була депресія легкого

ступеня, у двох (33,3%) – середньої тяжкості. Після виходу із загострення у двох хворих зберігались симптоми депресії легкого ступеня, крім того, в одного хворого депресія легкого

ступеня була виявлена вперше. У групі порівняння з 22 хворих, які мали депресію, легкого ступеня вона була в 15 (68,2%) випадках, середньої тяжкості – у шести (27,3%) осіб, тяжкою – в одного (4,6%) хворого.

Відносно ступеня тяжкості тривожності, індивідуальний аналіз показав, що з п'яти хворих, які мали підвищену тривожність під час загострення, у чотирьох (80%) хворих вона була легкого ступеня, і в одній (20%) особи – тяжкою. Через два місяці після закінчення загострення підвищена тривожність збереглася у двох випадках легкого та середнього ступеня тяжкості. У групі порівняння з 19 хворих з підвищеною тривожністю 13 (68,4%) осіб мали тривожність легкого ступеня, шість (31,6%) хворих – тривожність середньої тяжкості, тривожності тяжкого ступеня виявлено не було.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ із супутніми порушеннями психостатусу незалежно від фази захворювання та строку ремісії переважав легкий ступінь тяжкості депресії та підвищеної тривожності.

Крім того, у групі порівняння був виявлений кореляційний зв'язок між виразністю задишки (за шкалою mMRC) та виразністю депресії ($p = 0,036$), між виразністю симптомів ХОЗЛ (за шкалою CAT) та виразністю депресії ($p = 0,030$) проте не було виявлено кореляції між рівнем $ОФВ_1$ та виразністю депресії ($p = 0,443$).

ВИСНОВКИ

1. Симптоми депресії та тривожності у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення є більш виразними порівняно зі стабільною фазою.

2. Частота депресії та підвищеної тривожності у хворих на ХОЗЛ має тенденцію до зниження через два місяці після закінчення загострення порівняно з початком загострення.

3. У хворих на ХОЗЛ із супутніми порушеннями психостатусу переважає легкий ступінь тяжкості депресії та підвищеної тривожності.

4. У хворих на ХОЗЛ із супутньою депресією у стабільну фазу захворювання виразність задишки корелює з виразністю депресії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. – Київ, 2013. – 146 с.

2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – Москва: Медиасфера, 2002. – 312 с.

3. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди) / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, О.Я. Дзюблик, В.К. Гаврисюк [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3, додаток. – С. 7–12.

4. Bailey P.H. The Dyspnea-Anxiety-Dyspnea Cycle – COPD Patients' Stories of Breathlessness: "It's Scary /When You Can't Breathe" / P. H. Bailey // Qualitative Health Research. – 2004. – Vol. 14, N 6. – P. 760-778.

5. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Resp. J. – 2009. – Vol. 33, N 5. – P. 1165–1185.

6. Brief report Normative data for the HADS from a large non-clinical sample / J.R. Crawford, J. D. Henry, C. Crombie, E. P. Taylor // Br. J. Clin. Psychology. – 2001. – Vol. 40. – P. 429–434.

7. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, man-

agement, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. [Internet] – P. 14 – Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf.

8. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk / C. Laurin, G. Moullec, S.L. Bacon, K.L. Lavoie // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185, Iss. 9. – P. 918–923.

9. Julian L.J. Measures of Anxiety State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A) / L.J. Julian // Arthritis Care & Research. – 2011. – Vol. 63. – N S11. – P. 467–472.

10. NINDS CDE Notice of Copyright Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) [Internet]. – Available from: https://commondataelements.ninds.nih.gov/Doc/NOC/Hospital_Anxiety_Depression_Scale_NOC_Link.pdf.

11. Pooler A., Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review / A. Pooler, R. Beech // Inter. J. COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 315–330.

12. Relationship between depression and exacerbations in COPD / J.K. Quint, R. Baghai-Ravary, G.C. Donaldson, J.A. Wedzicha // Eur. Resp. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 53–60.

REFERENCES

1. Order of Ministry of Health of Ukraine N 555 of 06/27/2013. "On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease". Kyiv. 2013;1–146. Ukrainian.
2. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA] Moscow: Mediasphera; 2002. Russian.
3. Feshchenko YuI, Yashyna LO, Dziublyk OIa, Havrysiuk VK. [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (draft national agreement)]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2013;3:7–12. Ukrainian.
4. Bailey PH. The Dyspnea-Anxiety-Dyspnea Cycle – COPD Patients' Stories of Breathlessness: "It's Scary / When You Can't Breathe". *Qualitative Health Research*. 2004;14(6):760-78.
5. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-85.
6. Crawford JR. Brief report Normative data for the HADS from a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*. 2001;40:429-34.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. P. 4 Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf.
8. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 2012;185(9):918-23.
9. Julian LJ. Measures of Anxiety State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(11):467-72.
10. NINDS CDE Notice of Copyright Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). Available from: https://commondataelements.ninds.nih.gov/Doc/NOC/Hospital_Anxiety_Depression_Scale_NOC_Link.pdf.
11. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *International Journal of COPD*. 2014;9:315-30.
12. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32:53-60.

Стаття надійшла до редакції
28.12.2015



УДК 618.19-006:615.277:615.065

*И.Н. Бондаренко,
А.В. Прохач*

ОСОБЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра онкологии и медицинской радиологии
(зав. – д. мед. н., проф. И.Н. Бондаренко)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: anna_medicine@mail.ru*

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гематологическая токсичность, нейтропения, анемия
Key words: breast cancer, chemotherapy, hematological toxicity, neutropenia, anemia

Реферат. Особливості побічних ефектів різних режимів хіміотерапії раку молочної залози. Бондаренко І.М., Прохач А.В. У переважній більшості хворих на рак молочної залози в період проходження поліхіміотерапії реєструються явища системної токсичності, частота і тяжкість яких збільшуються в міру проходження курсів спеціальної лікарської терапії. Автори дослідження поставили мету вивчити особливості

зміни основних гематологічних показників у процесі різних режимів хіміотерапії при раку молочної залози; оцінити характер проявів гепато- і нефротоксичності у цих пацієнтів; дослідити основні тенденції зміни згортання крові в цій групі хворих. Ретроспективно були проаналізовані показники 8237 загальних аналізів крові, 4048 біохімічних аналізів крові і 1909 коагулограм у 440 пацієнток. Залежно від режиму лікування, пацієнти поділялися на групи: пацієнти отримують монохіміотерапією паклітакселом ± герцептин; пацієнти, які отримують поліхіміотерапію в режимі доцетаксел + доксорубіцин ± циклофосфан ± герцептин. Було доведено, що поліхіміотерапія раку молочної залози із застосуванням вищезгаданої комбінації препаратів характеризується більш високим профілем гематологічної токсичності (нейтропенії, анемії і тромбоцитопенії). При цьому в обох групах пацієнтів була приблизно однакова частота зустрічальності гепато- і нефротоксичності. При монохіміотерапії паклітакселом визначається висока частота розвитку гіперкоагулятивних змін. Коагуляційні порушення при застосуванні комбінації доцетаксел + доксорубіцин ± циклофосфан ± герцептин не мають типової картини впливу на коагулограму (характерні як гіпо-, так і гіперкоагулятивні зміни).

Abstract. The characteristics of side effects of different modes of chemotherapy for breast cancer. Bondarenko I.M., Phokhach A.V. The vast majority of breast cancer patients have logged phenomenon of systemic toxicity during the period of chemotherapy, the frequency and severity of which increases through special courses of drug therapy. The authors of the study set out to examine the changes in the major features of hematological parameters in different regimes of chemotherapy for breast cancer; to evaluate the nature and manifestations of hepato- and nephrotoxicity in these patients; to explore the major trends in blood clotting in this group of patients. In retrospect, 8237 common blood tests indicators were analyzed, 4048 biochemical blood tests and 1909 coagulation tests in 440 patients. Depending on the mode of treatment, the patients were divided into two groups: patients receiving paclitaxel in monotherapy ± Herceptin; patients receiving combined chemotherapy in the mode of docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide ± Herceptin. It has been proven that chemotherapy for breast cancer with the use of the above combination of drugs is characterized by the higher profile of haematological toxicity (neutropenia, thrombocytopenia and anemia). At the same time the both groups had the same incidence of hepato- and nephrotoxicity. The monotherapy with paclitaxel is determined by the high incidence of hypercoagulation changes. Coagulation disorders during the use of combination of docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide ± Herceptin have no typical pattern of coagulation (characterized by both hypo- and hypercoagulation changes).

Еффективность комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ) во многом зависит от точности выполнения стандартов лечебных мероприятий и соблюдения временных интервалов между этапами специального лечения [8]. Для лечения рака молочной железы в рекомендациях NCCN, разработанных с учетом эффективности и токсичности отдельных препаратов, указаны: антрациклины (доксорубицин, эпирубицин); таксаны (доцетаксел, паклитаксел); антиметаболиты (капецитабин, гемцитабин), циклофосфамид, фторурацил, карбо- и цисплатин [2, 1]. Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии [6]. Этот вопрос имеет особую значимость еще и потому, что все методы комплексного лечения, кроме влияния на опухоль, оказывают неблагоприятные побочные эффекты на различные органы и системы организма больного, нередко заставляющие изменять план лечения или прекращать его [3, 2]. У 96,7% больных раком молочной железы в период прохождения полихимиотерапии регистрируются явления системной токсичности, частота и тяжесть которых увеличиваются по мере прохождения курсов специальной лекарственной терапии [5, 7].

Наиболее частым побочным эффектом, возникающим при лечении больных злокачественными новообразованиями, является токсическое действие противоопухолевых препаратов на гемопоэз, что проявляется в виде анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении [9]. У 40-50% пациентов выявляется гепатоневронная, а также кардиоваскулярная токсичность [4]. При этом могут развиваться гепатопатии, токсические гепатиты, циррозы печени, нефропатии, токсические циститы, сопровождающиеся ферментативными сдвигами в биохимических анализах крови [6]. Со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются явления кардиотоксичности с изменениями уровня АД, аритмиями, левожелудочковой дисфункцией, миокардитами, перикардитами, а в тяжелых случаях – сердечная недостаточность [9].

Целями нашего исследования было: 1) изучить особенности изменения основных гематологических показателей в процессе лечения различными режимами химиотерапии при раке молочной железы; 2) оценить частоту и проявления гепато- и нефротоксичности при различных режимах химиотерапии рака молочной железы по биохимическим показателям крови; 3) оценить влияние различных режимов химиотерапии рака молочной железы на систему свертывания крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективно проанализированы показатели 8237 общих анализов крови, 4048 биохимических анализов крови и 1909 коагулограмм у 440 пациенток, больных раком молочной железы. Все пациентки получали специальное лечение на базе КУ «ДМБКЛ № 4» ДООС» г. Днепрпетровска в период с 2009 по 2013 гг. согласно международным стандартам ESMO и ASCO. В процессе проведения лечения изучались такие показатели, как: уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, билирубина, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаргатаминотрансферазы (АсТ), креатинина, общего белка, протромбинового индекса, протромбинового времени, активированного парциального тромбопластического времени. В зависимости от режима лечения пациенты подразделялись на группы: 1) пациенты, получающие монокимиотерапию паклитакселом±герцептин; 2) пациенты, получающие полихимиотерапию в режиме доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин.

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Биохимические показатели изучались на биохимическом и иммуноферментном автоматическом анализаторе Biochem Analette. Показатели коагулограммы изучались на полуавтоматическом коагулометре RT-2404C. Исследования общего анализа крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 8 и 15 дни лечения, биохимического анализа крови и коагулограммы – в 1 день (перед введением химиопрепаратов). Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее количество нейтропений выявлено у пациентов второй группы, получающих полихимиотерапию с использованием доцетаксела – в 29,41% случаев ($p<0,05$). В первой группе пациентов, получающих лечение паклитакселом в монорежиме, нейтропения была зафиксирована в 12,12% анализов ($p<0,05$). Анемия в первой группе пациентов наблюдалась в 55,12% случаев ($p<0,05$), во второй группе – в 83,24% случаев ($p<0,05$). В обеих группах в подавляющем большинстве анализов (до 95%) выявлена анемия 1 степени. В первой группе пациенток тромбоцитопения встречалась в 1,16% случаев, тромбоцитоз – в 40,88% ($p<0,05$). Во второй группе тромбоцитопения зафиксирована

в 14,03% анализов ($p<0,05$), тромбоцитоз – в 22,36% ($p<0,05$).

У женщин, получающих химиотерапию паклитакселом, признаки гепатотоксичности встречались: в 26,73% анализов выявлено повышение АлТ ($p<0,05$), в 47,94% случаев – повышение АсТ ($p<0,05$), у 4,86% пациенток – гипербилирубинемия. Признаки нефротоксичности в виде гиперкреатинемии в этой группе пациенток встречались в 3,58% случаев. Падение уровня общего белка выявлено у 23,33% женщин этой подгруппы ($p<0,05$).

Изменения показателей биохимических анализов крови у пациентов второй группы, получающих полихимиотерапию в режиме доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин, носят аналогичный характер. В 26,9% анализов выявлено повышение цифр АлТ ($p<0,05$), в 42,99% – АсТ ($p<0,05$), в 7,14% – гипербилирубинемия ($p<0,05$), в 3,17% – гиперкреатинемия. Гипопротеинемия зафиксирована у 24,83% женщин этой подгруппы ($p<0,05$).

У большинства пациенток первой группы наблюдался синдром гиперкоагуляции, который характеризовался повышением цифр протромбинового индекса (у 35,23% больных) ($p<0,05$), снижением протромбинового времени (у 17,65% пациенток) ($p<0,05$) и снижением активированного парциального тромбопластического времени (у 25,56% женщин) ($p<0,05$). У пациенток второй группы изменения коагулограммы не носили однонаправленный характер, а именно: в 45,95% анализов зафиксировано повышение протромбинового индекса ($p<0,05$), в 49,93% – повышением показателей протромбинового времени ($p<0,05$), в 38,57% ($p<0,05$) – повышением активированного парциального тромбопластического времени.

ВЫВОДЫ

1. Полихимиотерапия рака молочной железы с применением комбинации доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин характеризуется более высоким профилем гематологической токсичности, а именно частотой выявления нейтропении – 2,43 раза ($p<0,05$), анемии в 1,51 раза ($p<0,05$) и тромбоцитопении в 12,09 раза ($p<0,001$) в сравнении с пациентами, получающими лечение паклитаксел в монорежиме ± таргетные препараты.

2. Химиотерапия таксанами при раке молочной железы характеризуется достаточно высокими цифрами гепатотоксичности (до 43-48% гиперферментемий ($p<0,05$) и до 4-7% гипербилирубинемий ($p<0,05$)) у пациентов получающих как монокимиотерапию паклитакселом,

так и полихимиотерапию с применением доцетаксела. Гиперкреатинемия встречается в 3-4% случаев.

3. При монокимиотерапии паклитакселом определяется высокая частота развития гиперкоагуляционных изменений. Коагуляционные

нарушения при применении комбинации доцетаксел+доксорубин±циклофосфан±герцептин достоверно не имеют типичной картины влияния на коагулограмму (характерны как гипо-, так и гиперкоагулятивные изменения).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асеев О.И. Лечение больных с метастатическим раком молочной железы паклитакселом в монорежиме / И.М. Бондаренко, К.О. Дмитренко, О.И. Асеев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, Т. 1. – С. 8-14.

2. Диагностика и лекарственная терапия первичного и метастатического РМЖ: рекомендации ESMO 2012, RUSSCO 2012, NCCN 2013 // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 141-152.

3. Коротких И.Ю. Общая характеристика местно-распространённого рака молочной железы и тактика лечения / И.Ю. Коротких, Д.В. Чураков, И.Г. Комаров // Вопросы онкологии. – 2011. – Вып. 57, № 5. – С. 553-558.

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

5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 512 с.

6. Смолянка И.И. Системна протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування / И.И. Смолянка, С.Ю. Скляр // Клинич. онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 32-37.

7. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation / H.J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken [et al.]. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156 p.

8. Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor / J. Luis-Fernandez, J.F. Rangel-Mayoral, M.J. Estepa-Alonso [et al.] // Clin. Invest. – 2005. – Vol. 46. – P. 265-272.

9. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / E.S. Senkus Kyriakides, S. Ohno [et al.] // Ann Oncol. – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 8-30.

REFERENCES

1. Aseev OI, Bondarenko IM, Dmitrenko KO. [Treatment of patients with metastatic breast cancer by paclitaxel in monotherapy]. Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoї ta medichnoї nauki ta praktiki. 2008;1:8-14. Russian.

2. Institut of eksperimental'noy patologii, onkologii i radiobiologii im R.E. Kavetskogo, NAN Ukrainy. [Diagnostics and medical therapy of primary and metastatic breast cancer: ESMO 2012 recommendations, RUSSCO 2012, NCCN 2013]. Onkologiya. 2013;15:141-52. Russian.

3. Korotkikh IYu, Churakov DV, Komarov IG. [General characteristics of locally widespread breast cancer and its treatment strategy]. Voprosy onkologii. 2011;57:553-8. Russian.

4. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazova TYu. [Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer]. Rukovodstvo dlya vrachey. 2012;112. Russian.

5. Perevodchikova NI. [Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases] Prakticheskaya Meditsina. 2011;512. Russian.

6. Smolyanka II, Sklyar SYu. [Systemic anticancer therapy in patients with breast cancer. Modern aspects of treatment]. Klinicheskaya onkologiya. 2012;7:32-37. Ukrainian.

7. Schmol HJ, Veer LV, Vermorken J Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. Informa healthcare: New York London; 2009.

8. Luis-Fernandez J, Rangel-Mayoral JF, Estepa-Alonso MJ Neutropenia induced by taxoids and its control with granulocyte colony-stimulating factor. Clin. Invest. 2005;46:265-72.

9. Senkus Kyriakides ES, Ohno S Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015;26(5):8-30.

Стаття надійшла до редакції
08.12.2015



К.О. Писаревська

КЛІНІЧНИЙ СТАН ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У ВІДДАЛЕНИЙ ТЕРМІН ПІСЛЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ КАРДІОВЕРСІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини № 3
(зав. - академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine N 3
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: kirapisarevskaya@yandex.ru

Ключові слова: *персистуюча фібриляція передсердь, електрична кардіоверсія, гемодинаміка*
Key words: *persistent atrial fibrillation, electrical cardioversion, hemodynamic*

Реферат. Клиническое состояние и функциональные показатели сердца пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в отдаленные сроки после электрической кардиоверсии. Писаревская К.А. Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из наиболее распространенных аритмий сердца, которая приводит к росту смертности, увеличению риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ухудшению качества жизни. Целью исследования было изучить клиническое состояние и гемодинамические показатели сердца больных с персистирующей неклапанной ФП до и через 6 месяцев после восстановления синусового ритма методом электрической кардиоверсии (ЭКВ). По результатам исследования было установлено, что основными заболеваниями, на фоне которых диагностирована персистирующая ФП, являются: гипертоническая болезнь (87,7%), ожирение (60,5%) и их сочетание (33%). Удержание синусового ритма в течение 6 месяцев после ЭКВ сопровождается достоверным улучшением клинического состояния: количество больных со значительной одышкой (3 балла по шкале MRC) в три раза уменьшилось (12% пациентов против 34% на момент проведения ЭКВ) ($p < 0,01$), одышка больше не беспокоила 22% обследованных ($p < 0,05$). Сердечная недостаточность III ФК оставалась только у 10% пациентов против 28% до ЭКВ ($p < 0,05$). Длительное сохранение синусового ритма улучшило функцию предсердий: фракция выброса ЛП увеличилась на 25,8% ($p < 0,01$), ПП на 18% ($p < 0,05$), уменьшились индексированные показатели объема как в систолу (ЛП на 21,3%, ПП на 26,4%), так и в диастолу (ЛП на 12,4%, ПП на 21,6%) ($p < 0,001$). Улучшилась сократительная функция левого желудочка: ФВ возросла на 14,3%, УО на 13,7% ($p < 0,001$), диастолический объем уменьшился на 20,7% ($p < 0,01$). Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, клиническое состояние и гемодинамические параметры сердца у пациентов с рецидивом ФП не улучшились.

Abstract. The clinical condition and functional performance of the heart in patients with persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. Pysarevska K.A. Atrial fibrillation (AF) - one of the most common cardiac arrhythmia, which leads to increased mortality, increased risk of stroke, heart failure, worsening of quality of life. The aim of the study was to examine the clinical condition and hemodynamic performance of the heart in patients with non-valvular persistent AF before and 6 months after the restoration of sinus rhythm by electrical cardioversion (ECV). According to the study, it was found that the major diseases against which persistent AF is diagnosed: hypertension (87.7%), obesity (60.5%) and a combination of these diseases (33%). Hold of sinus rhythm within 6 months after ECV is accompanied by a significant improvement in clinical condition: the number of patients with significant dyspnea (scale MRC=3) has decreased (12% of patients versus 34% at the time of the ECV) ($p < 0.01$), dyspnea (scale MRC=1) - 22% of the patients ($p < 0.05$). Heart failure III FC remained only in 10% of patients versus 28% t the time of the ECV ($p < 0.05$). Long-term preservation of sinus rhythm improved atrial function: ejection fraction LA increased by 25.8% ($p < 0.01$), RA by 18% ($p < 0.05$), decreased volume of indexed parameters in systole (LA - 21.3 %, RA - 26.4%) and diastolic (LA - 12.4%, RA - 21.6%) ($p < 0.001$). Contractile function of the left ventricle improved: ejection fraction increased by 14.3%, SV - 13.7% ($p < 0.001$), diastolic volume decreased by 20.7% ($p < 0.01$). Despite optimal medical therapy, clinical status and cardiac hemodynamic parameters in patients with recurrent AF have not improved.

Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найбільш розповсюджених аритмій серця, яка зустрічається в популяції з частотою 1-2 на 100 осіб. Спостерігається пряма залежність частоти

розвитку ФП від віку - якщо серед людей 50-60 років лише в 1% виявляється ФП, то до 70-80 років вона відзначається в кожного десятого [1,3]. На сьогоднішній день цей вид аритмії виявляють у понад 6 мільйонів європейців, у 8 млн китайців та до 6 млн американців і, як виявилось, захворюваність на ФП зросла на 13% за останні 20 років. Очікується, що за наступні 50 років цей показник збільшиться принаймні удвічі, враховуючи старіння населення [4, 9, 10].

Клінічна та соціальна значущість ФП визначається зростанням смертності у 2 рази, підвищенням ризику розвитку інсульту в 5 разів, серцевої недостатності утрічі, погіршенням якості життя та зниженням толерантності до фізичного навантаження [2, 9]. Надзвичайно важливим є те, що в перші 4 місяці після діагностування ФП смертність збільшується аж у 9 разів.

Найбільш значущими факторами ризику аритмії, окрім віку та артеріальної гіпертензії, є ожиріння, цукровий діабет, гіпертиреоз, апное уві сні, куріння, зловживання алкоголем [5, 8, 11]. У великому мета-аналізі, який провів Franz Messerli (Columbia University of Physicians and Surgeons, Нью-Йорк, США), встановлено, що надлишкова вага асоціюється зі збільшенням ризику розвитку ФП на 39%, а наявність ожиріння – на 87% [6].

Вибір тактики лікування ФП залишається надзвичайно актуальним. Виділяють дві основні стратегії: відновлення синусового ритму за допомогою медикаментозної чи електричної кардіоверсії (ЕКВ) з наступною профілактикою рецидивів (*rhythm control*) та контроль частоти скорочення серця медикаментозними засобами (*rate control*) [2, 4, 9].

За рекомендаціями GRAC (Guidelines and Protocols and Advisory Committee) з діагностики та ведення хворих на ФП 2015 року рішення про вибір тактики відновлення синусового ритму ґрунтується на таких клінічних параметрах: вперше діагностована або пароксизмальна ФП, вік менше 65 років, контрольована гіпертензія, значна виразність симптомів та розвиток серцевої недостатності (СН) на фоні аритмії, при збереженні на фоні лікування тахіаритмії ≥ 110 уд/хв., при низькому ризику тромбоемболічних ускладнень після кардіоверсії та бажанні самого пацієнта [7].

Метою дослідження було вивчити клінічний стан та гемодинамічні показники серця хворих на персистуючу неклапанну фібриляцію передсердь (ПФП) до та через 6 місяців після відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження включено 81 пацієнт з персистуючою формою неклапанної фібриляції передсердь, яким було відновлено синусовий ритм методом електричної кардіоверсії (ЕКВ). Вік хворих становив від 40 до 79 років (середній вік – $63,3 \pm 1,1$ року), з них 52 (64,2%) чоловіки та 29 (35,8%) жінок. Тривалість останнього епізоду фібриляції передсердь близько 6 місяців ($5,6 \pm 0,4$ місяця). Анамнез аритмії у середньому 3 роки ($3,0 \pm 0,4$ року): в 11 (13,6%) пацієнтів фібриляція передсердь була діагностована більше п'яти років тому, у 12 (14,8%) – від 3 до 5 років, від одного до 3 років – 30 (37%) хворих, 29 (35,8%) пацієнтів хворіють менше одного року. 12 (14,8%) пацієнтів в анамнезі мали одну процедуру ЕКВ, більше однієї – у 7 (8,6%) хворих.

Основними захворюваннями, на тлі яких діагностовано ФП, були: гіпертонічна хвороба (ГХ) – 87,7% пацієнтів, ішемічна хвороба серця (ІХС) – 25,9%, ожиріння – у 60,5% хворих (I ступінь - 33,3%, II ступінь – 19,8%, III ступінь – 7,4%). Серед цих хворих поєднання ГХ, ІХС та ожиріння було в 14,8% обстежених, у 33% пацієнтів діагностована комбінація ГХ та ожиріння, десятеро (12,3%) не мали кардіальних захворювань (табл. 1). Надлишкова вага тіла виявлена у 30,9% хворих. Серед пацієнтів, які мали ІХС, у 18% пацієнтів була стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу, у 7,4% в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ), серед них 1 пацієнту було проведено ревазуляризацію методом АКШ, стентування виконано 3 хворим.

При включенні у дослідження нормальний систолічний АТ (менше 140 мм.рт.ст.) був у 39 (48,1%) пацієнтів, його підвищення у межах 1 ступеня АГ спостерігали у 27 осіб, що становить 33,3%, 2 ступеня АГ відповідала у 16 (19,8%) хворих. Діастолічний АТ менше 89 мм рт.ст. був у 41 (50,6%) пацієнта, підвищення 1 ступеня – у 21 (25,9%), 2 ступеня – у 19 (23,5%) хворих. Середня ЧШС у пацієнтів з персистуючою ФП до проведення ЕКВ становила 90 уд/хв ($89,5 \pm 2,0$ уд/хв). 50 (61,7%) обстежених мали нормосистолічну форму ФП, а у 31 (38,3%) зареєстрована ЧШС більше 100 уд/хв.

Серед основних клінічних проявів ФП пацієнти відмічали відчуття серцебиття – 35,8%, «перебої» у роботі серця – 25,9%, дискомфорт у ділянці серця непокоїв 18,5% хворих, кашель був у 9,9%, набряки нижніх кінцівок – 43,2% пацієнтів. Для оцінки впливу задишки на повсякденну активність хворих використовували шкалу MRC (Medical Research Council Scale): у 43,2% пацієнтів тяжкість задишки оцінено у 3 бали

(тяжка), 25,9% хворих скаржились на середню задишку (2 бали), 17,3% мали 1 бал та 13,6% осіб відчували задишку лише при значних навантаженнях (0 балів).

Тяжкість симптомів, що пов'язані з наявністю ФП, оцінювали за шкалою EHRA: у 21 (25,9%) пацієнта був I функціональний клас (ФК), у 27

(33,3%) хворих – II ФК, у 33 (40,7%) - III ФК. 32 (39,5%) пацієнти мали симптоми хронічної серцевої недостатності (ХСН), які відповідали III ФК за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), у 31 (38,3%) хворого - II ФК, у 18 (22,2%) – I ФК.

Таблиця 1

Розподіл хворих з персистуючою ФП за наявністю коморбідної патології, %

	ІМТ	Пацієнти з персистуючою ФП, n=81 (%)
АГ+ХС	Норма вага тіла	2,5
	Надлишкова вага	8,6
	Ожиріння	14,8
АГ	Норма вага тіла	2,5
	Надлишкова вага	18,5
	Ожиріння	33

Пацієнти, які включені в дослідження, розподілені відповідно до клінічних показань для відновлення синусового ритму: 40,7% пацієнтам було рекомендовано проведення ЕКВ у зв'язку з погіршенням симптоматики та прогресування СН на тлі аритмії; 58% хворих були молодше 65 років, у 38,3% стратегія контролю частоти сер-

цевих скорочень себе не виправдала (тахікардія залишалась вище 110 уд/хв); у 14,8% обстежених ФП вперше діагностована, тому тактика відновлення синусового ритму була найбільш обґрунтованою. Всі хворі отримували ефективну антикоагулянтну терапію та мали низький ризик ТЕУ після ЕКВ (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих з ФП неклапанного генезу залежно від показань для відновлення синусового ритму, абс. (%)

Параметр	Пацієнти з персистуючою ФП, n=81 (%)
Вперше діагностована ФП	12 (14,8%)
Вік < 65 років	47 (58%)
Значна симптоматика та розвиток СН, пов'язаний з ФП	33 (40,7%)
Відсутність гіпертензії	10 (12,3%)
Низький ризик ТЕУ після кардіоверсії	81 (100%)
Неефективність контролю частоти серцевих скорочень	31 (38,3%)
Бажання хворого	9 (11,1%)

У дослідження не включали пацієнтів з клапанними вадами серця, кардіоміопатією, констриктивним перикардитом, пацієнтів, яким було виконано транскатетерну модифікацію прове-

дення в передсердях, хворих з СН II-Б або III стадії, СН IV ФК за класифікацією NYHA, ФВ ЛШ нижче 40%, з артеріальною гіпертензією 3-го ступеня (АТ \geq 180/110 мм.рт.ст.), перенесеним

протягом останніх 3 місяців гострим коронарним синдромом або гострим порушенням мозкового кровообігу, декомпенсованим гіпо- або гіпертиреозом.

Всім хворим, включеним у дослідження, проводили загальноклінічне обстеження: збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження, оцінка фонові хвороби серця, наявність ожиріння, цукрового діабету, вимірювання АТ,

визначення лабораторних показників (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, аналіз крові на гормони щитоподібної залози), реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях зі стандартизованим розрахунком частоти серцевих скорочень (ЧСС), проведення трансторакальної ехокардіографії (ТТЕхо). Повторний огляд пацієнтів проводили через 6 місяців (табл. 3).

Таблиця 3

Загальна схема дослідження

Візит	Період спостереження	
	I	II
Період часу	Перед процедурою ЕКВ	Через 6 місяців
Критерії включення / виключення	+	
Фізикальне обстеження	+	+
Електрокардіографія	+	+
ТТЕхоКГ	+	+
Лабораторні дослідження	+	+

Перед проведенням ЕКВ в якості медикаментозної підготовки пацієнтам призначали аміодарон у середній добовій дозі 600-1200 мг, в 11 хворих аміодарон використовували разом з β -адреноблокатором. Всі, без виключення, одержували антикоагулянтну терапію - нові пероральні антикоагулянти (7,4% хворих) або варфарин під контролем МНО з цільовими значеннями від 2,0 до 3,0 (95,6%). Після відновлення синусового ритму пацієнтам рекомендовано продовжили лікування аміодароном у підтримуючій дозі (200 до 400 мг на добу) та антикоагулянтну терапію без обмеження терміну. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012) пацієнти одержували «upstream therapy» ФП, терапію для контролю АГ та зменшення симптомів ХСН. Хворих повідомили про важливість дотримання призначеної терапії.

Пацієнти були розподілені на 2 групи відповідно до наявності рецидиву фібриляції передсердь протягом 6 місяців після електричної кардіоверсії. До першої групи ввійшли 50 (61,7%) пацієнтів, у яких синусовий ритм зберігався всі 6 місяців, 2-у групу склали хворі з рецидивом фібриляції передсердь – 31 (38,3%) пацієнт.

Статистичні методики. Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась на персональному комп'ютері з використанням програмної системи “Excel for Windows-7” і пакета програм статистичного аналізу “Statistica 6.0”. Вираховувалися значення середньої величини (M), стандартна похибка середньої величини (m), середньо-квадратичного відхилення (SD), відносні показники (інтенсивні, екстенсивні, наочності). Для оцінки значущості відмінностей між вибірками використовували параметричні методи (t-критерій Стьюдента). Характер та щільність взаємозв'язку між різними показниками визначали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів першої групи, які протягом 6 місяців після ЕКВ утримували синусовий ритм, зменшилась виразність задишки: 22% хворих скарги не пред'являли, 30% мали легку задишку (1 бал за шкалою MRC) проти 16%, що були на момент проведення кардіоверсії ($p < 0,05$), а тяжка задишка (3 бали за шкалою MRC) непокоїла

лише 12% хворих проти 34%, що були на фоні ФП ($p < 0,01$) (рис. 1). При аналізі скарг пацієнтів, у яких відбувся рецидив протягом 6 місяців після

ЕКВ (2-а група), виявлено, що вплив задишки на повсякденну працездатність хворих залишився на тому ж рівні.

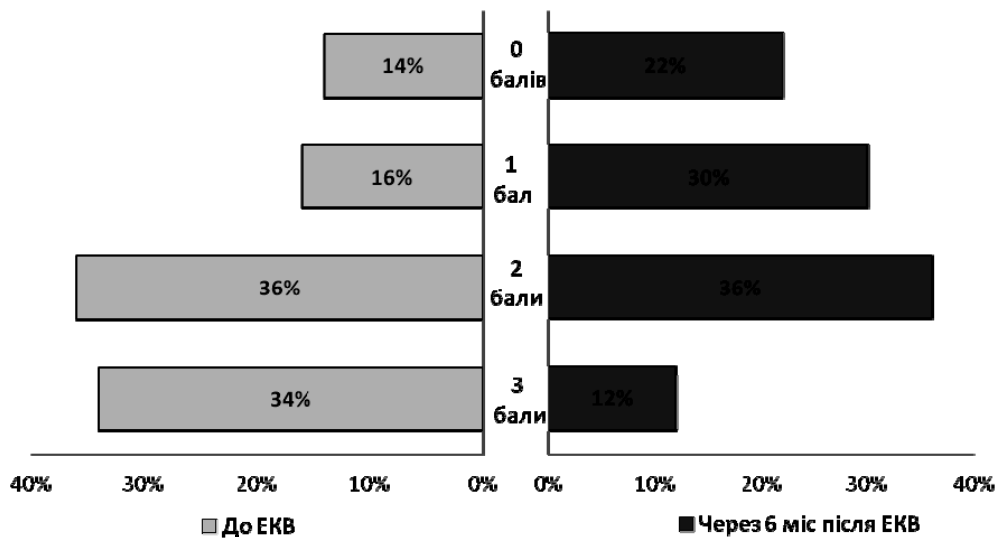


Рис. 1. Виразність задишки в балах за шкалою MRC до та через 6 місяців після ЕКВ на тлі утримання синусового ритму, %

У 1-й групі головними скаргами, які пред'являли пацієнти зі збереженим синусовим ритмом, були «перебої» в роботі серця – у 32% хворих та набряки нижніх кінцівок – у 12%. При цьому в пацієнтів з рецидивом ФП (2-а група) скарги до та через 6 місяців після проведення ЕКВ достовірно не відрізнялись: непокоїло відчуття серцебиття (у 45,8%) та «перебої» в роботі серця (16,1%), набряки нижніх кінцівок (58,1%). Рівень систолічного та діастолічного АТ у пацієнтів обох груп достовірно не змінився. Середня ЧСС у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом становила – $72,3 \pm 5,0$ уд/хв., у 2-ї групи ЧСС – $98,5 \pm 6,0$ уд/хв.

При повторному дослідженні пацієнтів 1-ї групи через 6 місяців після ЕКВ виявлено, що на фоні збереженого синусового ритму лише в 10% пацієнтів тяжкість серцевої недостатності відповідала III ФК за класифікацією NYHA, до відновлення ритму III ФК мали 28% пацієнтів ($p < 0,05$). Клінічний стан 48% пацієнтів покращився та відповідав I ФК СН (28% до ЕКВ; $p < 0,05$). Кількість пацієнтів з II ФК СН достовірно не змінилась (до ЕКВ – 44%, після – 42%) (рис. 2). У пацієнтів 2-ї групи через 6 місяців після ЕКВ серцева недостатність залишалась того ж функціонального класу, що й до ЕКВ.

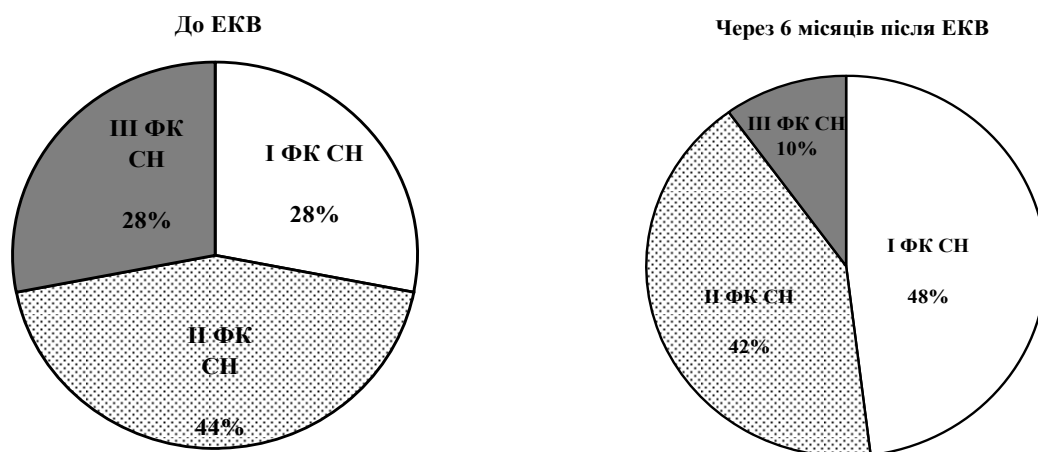


Рис. 2. Функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією NYHA до та через 6 місяців після ЕКВ на тлі утримання синусового ритму (I група), %

За параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки на момент відновлення синусового ритму порівнювальні групи достовірно не відрізнялись. На фоні утримання синусового ритму протягом 6 місяців після ЕКВ у пацієнтів 1 – ї групи достовірно зменшилися показники площі та об'єму лівого (ЛП) і правого (ПП) передсердь. Індексовані показники передсердь покращилися: об'єм у систолу ЛП зменшився в середньому на 21,3% ($p<0,001$), в діастолу на 12,3% ($p<0,05$),

об'єм у систолу ПП зменшився на 26,4% ($p<0,001$), в діастолу на 21,6% ($p<0,001$). Достовірно збільшилась фракція викиду (ФВ) передсердь: ФВ ЛП покращилась на 25,8% ($p<0,01$), ПП - на 18,0% ($p<0,05$), систолічний індекс випорожнення (СІВ) ЛП зріс на 34,9% ($p<0,001$), ПП на 26,4% ($p<0,01$) (табл. 4, 5). У групі пацієнтів з рецидивом аритмії ехокардіографічні показники лівого та правого передсердь достовірно не змінилися.

Таблиця 4

Ехокардіографічні показники лівого передсердя до та через 6 місяців після ЕКВ на тлі утримання синусового ритму, $M\pm m$ або абс. (%)

Показник	До проведення ЕКВ (n=50)	Через 6 місяців після ЕКВ (n=50)	Динаміка (%)	p
Інд площі діастолічної	11,0±0,3 (SD=2,2)	9,2±0,3 (SD=2,0)	-16,0%	<0,001
Інд площі систолічної	13,2±0,3 (SD=2,3)	12,0±0,3 (SD=2,1)	-9,3%	<0,01
Інд об'єму діастолічн.	46,9±1,9 (SD=13,0)	41,0±1,6 (SD=11,0)	-12,4%	<0,05
Інд об'єму систолічн.	34,7±1,7 (SD=11,4)	27,3±1,4 (SD=9,1)	-21,3%	<0,001
Систолічний індекс випорожнення (СІВ)	0,17±0,01 (SD=0,06)	0,24±0,01 (SD=0,09)	+34,9%	<0,001
Ударний об'єм ЛП	25,2±1,8 (SD=12,1)	28,1±1,9 (SD=12,9)	+11,6%	н/д
Фракція викиду ЛП	26,5±1,5 (SD=10,7)	33,3±2,0 (SD=13,6)	+25,8	<0,01
Кондуктний об'єм (КО)	53,3±2,7 (SD=18,4)	60,5±3,0 (SD=20,5)	+13,5	<0,1
Внесок кондуктного об'єму (ВКО) в ударний об'єм ЛП	0,67±0,02 (SD=0,16)	0,67±0,02 (SD=0,16)	+0,5	н/д

З боку показників лівого шлуночка (ЛШ) відмічено достовірне зменшення кінцево-діастолічного об'єму на 20,7% ($p<0,01$), кінцево-систолічного розміру на 8,4% ($p<0,01$). ФВ ЛШ збільшилась на 19% ($p<0,001$), УО ЛШ на 17,8%

($p<0,001$), що свідчить про покращення скорочувальної функції лівого шлуночка на тлі тривалого утримання синусового ритму протягом 6 місяців (табл. 6).

Таблиця 5

Ехокардіографічні показники правого передсердя до та через 6 місяців після ЕКВ на тлі утримання синусового ритму, $M\pm m$ або абс. (%)

Показник	До проведення ЕКВ (n=50)	Через 6 місяців після ЕКВ (n=50)	Динаміка (%)	p
Інд площі діастолічн.	8,2±0,2 (SD=1,5)	6,8±0,2 (SD=1,5)	-17,4%	<0,001
Інд площі систолічної	10,3±0,2 (SD=1,7)	9,1±0,2 (SD=1,6)	-12,0%	<0,001
Інд об'єму діастолічн.	34,3±1,4 (SD=9,6)	27,0±1,1 (SD=7,5)	-21,6%	<0,001
Інд об'єму систолічн.	24,6±1,1 (SD=7,7)	18,7±0,9 (SD=5,9)	-26,4%	<0,001
Систолічний індекс випорожнення (СІВ)	0,2±0,01 (SD=0,08)	0,25±0,01 (SD=0,08)	+26,4%	<0,01
Ударний об'єм ПП	20,0±1,8 (SD=12,8)	18,2±1,2 (SD=7,8)	-9,37%	н/д
Фракція викиду ПП	28,0±1,9 (SD=13,1)	33,0±1,5 (SD=10,3)	+18,0%	<0,05

Ехокардіографічні показники лівого шлуночка до та через 6 місяців після ЕКВ на тлі утримання синусового ритму, $M \pm m$ або абс. (%)

Показник	До проведення ЕКВ (n=50)	Через 6 місяців після ЕКВ (n=50)	Динаміка (%)	p
Кінцево-діаст розмір (КДР)	5,3±0,09 SD=0,6	5,3±0,07 SD=0,46	н/з	н/д
Кінцево-систо розмір (КСР)	3,6±0,1 SD=0,7	3,3±0,07 SD=0,5	-8,4%	<0,01
Кінцево-діаст об'єм (КДО)	137,5±5,5 SD=38,5	136,1±4,0 SD=28,3	н/з	н/д
Індекс КДО	66,9±2,4 SD=17,0	66,1±1,6 SD=11,1	н/з	н/д
Кінцево-систо об'єм (КСО)	59,0±3,7 SD=26,3	46,8±2,4 SD=16,7	-20,7%	<0,01
Ударний об'єм ЛШ	78,5±2,5 SD=17,9	89,3±2,4 SD=16,8	+13,7%	<0,001
Дельта С	31,2±0,9 (SD=6,2)	37,1±0,7 (SD=5,2)	+19,0%	<0,001
Фракція викиду ЛШ	57,9±1,3 (SD=9,0)	66,3±0,9 (SD=6,8)	+14,3%	<0,001

У групі пацієнтів з рецидивом фібриляції передсердь показники гемодинаміки ЛШ за-

лишилися незмінними. Наведені дані графічно зображені на рисунку 3.

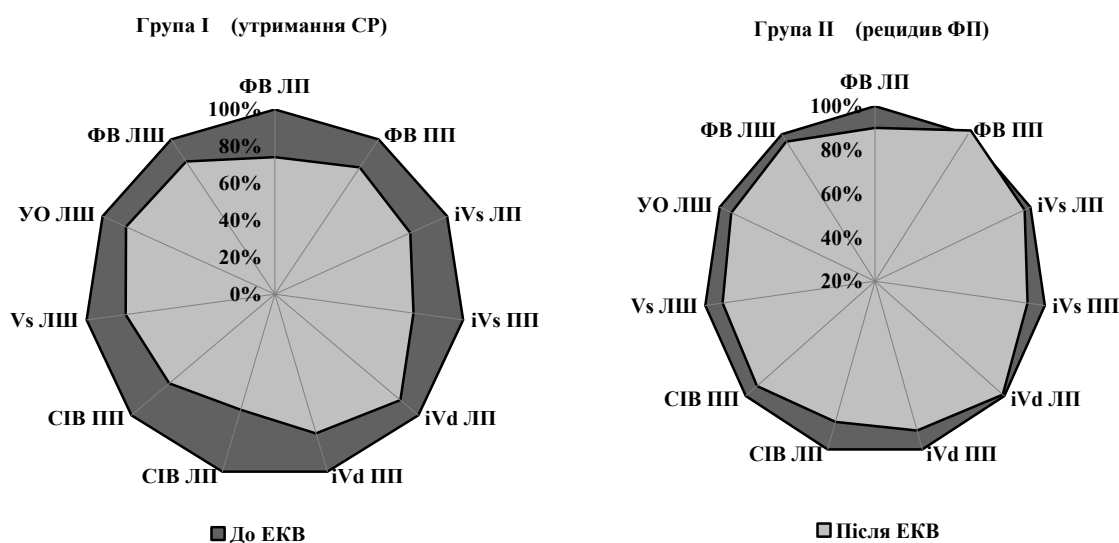


Рис. 3. Зміни гемодинамічних показників серця до та через 6 місяців після ЕКВ, %

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що основними захворюваннями, на тлі яких діагностовано персистуючу форму фібриляції передсердь неклапанного генезу, є гіпертонічна хвороба – 87,7% хворих, ожиріння – 60,5% та поєднання цих хвороб у 33% пацієнтів.

2. Утримання синусового ритму протягом 6 місяців після ЕКВ у пацієнтів з неклапанною персистуючою ФП супроводжується достовір-

ним покращенням клінічного стану: кількість хворих зі значною задишкою (3 бали за шкалою MRC) утрічі зменшилась – 12% хворих проти 34% на момент проведення ЕКВ ($p < 0,01$), задишка більше не турбувала 22% обстежених ($p < 0,05$). Серцева недостатність III ФК залишалась тільки в 10% пацієнтів проти 28% до ЕКВ ($p < 0,05$).

3. Довготривале збереження синусового ритму після ЕКВ достовірно покращило функцію

передсердь: фракція викиду ЛПІ збільшилась на 25,8% ($p < 0,01$), ПП на 18% ($p < 0,05$), зменшились індексовані показники об'єму як у систолу (ЛПІ на 21,3%, ПП на 26,4%) так і в діастолу (ЛПІ на 12,4%, ПП на 21,6%) ($p < 0,001$). Покращилась скоротлива функція лівого шлуночка: ФВ зросла

на 14,3%, УО на 13,7% ($p < 0,001$), діастолічний об'єм зменшився на 20,7% ($p < 0,01$).

4. Незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, клінічний стан та гемодинамічні параметри серця у пацієнтів з рецидивом ФП не покращились.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В. Фібриляція передсердь / Г.В. Дзяк, О.Й. Жарінов. – Київ: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

2. Рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України «Діагностика та лікування фібриляції передсердь» / під ред. В.М. Коваленка та О.С. Сичова. – Київ, 2015. – 167 с.

3. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2008. – 1424 с.

4. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 199-267.

5. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / R.R. Huxley [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1501-8.

6. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis / M.D. Wanahita, F. H. Messerli [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 310-315.

7. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and Rhythm Management / A.M. Gillis [et al.] // *Canad. J. Card.* – 2011. – Vol. 27. – P. 47-59.

8. Cutugno C.L. Atrial Fibrillation: Updated Management Guidelines and Nursing Implication / C.L. Cutugno // *A.J.N.* – 2015. – Vol. 115. – P. 26-38.

9. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Camm, P. Kirchhof, G. Lip [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.

10. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534-1539.

11. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study) / U.B. Tedrow, D. Conen, P.M. Ridker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2319-2327.

REFERENCES

1. Dzjak GV, Zharinov OJ. [Atrial fibrillation]. Київ: Четверта хвиля. 2011;192. Ukrainian.

2. Kovalenko VM, Sichov OS. [Recommendation of the working group of arrhythmias of Ukrainian Association of Cardiology «Diagnosis and treatment of atrial fibrillation»]. Київ, 2015;167. Ukrainian.

3. Kovalenko VM et al. [Guidelines of Cardiology]. Kiev: Morion. 2008;1424. Russian.

4. January CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):e199-e267.

5. Huxley RR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501-8.

6. Wanahita MD, Messerli FH et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310-5.

7. Gillis AM, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and Rhythm Management. *Canad J Card.* 2011;27:47-59.

8. Cutugno CL. Atrial Fibrillation: Updated Management Guidelines and Nursing Implication. *AJN* 2015;115:26-38.

9. European Heart Rhythm Association, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.

10. Naccarelli GV, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1534-9.

11. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2010; 5:2319-27.

Стаття надійшла до редакції
24.11.2015

**Є.В. Шороп,
А.С. Тимченко**

КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ЗА ЗМІНАМИ РОЗМІРІВ ТРОМБОЦИТІВ

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
вул. М. Берлінського, 12, Київ, 04060, Україна
SI «Institute of haematology and transfusiology NAMS Ukraine»
M. Berlinskogo st., 12, Kyiv, 04060, Ukraine
e-mail: kmh2010@i.ua*

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, бластний криз, тромбоцити, автоматичний гематологічний аналізатор, тромбоцитарні індекси, морфометрія*
Key words: *chronic myeloid leukemia, blast crisis, platelets, automatic hematology analyzer, platelet indices, morphometry*

Реферат. Критерии прогнозирования течения хронической миелоидной лейкемии по изменениям размеров тромбоцитов. Шороп Е.В., Тимченко А.С. С целью выявления специфических изменений размеров тромбоцитов у больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) и оценки возможности их использования в качестве прогностических критериев прогрессии заболевания обследована периферическая кровь 62 пациентов с ХМЛ. Исследование осуществлялось с помощью автоматического гематологического анализатора и методом компьютерного анализа изображений на микрофотографиях мазков периферической крови. У больных ХМЛ было выявлено увеличение среднего объема тромбоцитов (параметр MPV) и процента больших тромбоцитов (параметр P-LCR). Измерение тромбоцитов на цифровых микрофотографиях, осуществленное параллельно, выявило повышение вариабельности их размеров. Анализ характеристических кривых специфичность/чувствительность показал возможность использования коэффициента вариации и стандартного отклонения натурального логарифма площадей тромбоцитов в мазках периферической крови в качестве прогностического фактора прогрессирования ХМЛ в фазу бластного криза.

Abstract. Prognostic criteria of chronic myeloid leukemia by changes platelets sizes. Shorop Y.V., Tymchenko A.S. In order to identify specific changes in the size of platelets in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and assess possibility of their use as prognostic criteria for disease progression peripheral blood of 62 patients with CML was examined. The study was carried out by an automatic hematology analyzer and method of computer image analysis on micrographs of peripheral blood smears. CML patients showed an increase in mean platelet volume (parametr MPV) and the percentage of large platelets (parameter P-LCR). Measurement of platelet digital micrographs, carried out in parallel, showed an increase of variability of their size. Analysis of characteristic curves of the specificity/sensitivity showed the possibility of using the coefficient of variation and standard deviation of the natural logarithm of platelets in areas of the peripheral blood smear as a predictor of progression of CML in blast crisis phase.

Автоматичні прилади, які ввійшли в практику клініко-діагностичних лабораторій, дозволили прискорити виконання аналізів крові та об'єктивувати результати. Крім того, сучасні гематологічні аналізатори надали змогу визначити низку параметрів, що характеризують розміри формених елементів крові, та зокрема тромбоцитів. При дослідженні периферичної крові (ПК) автоматичні гематологічні аналізатори здатні визначити об'єм декількох тисяч тромбоцитів і за їхніми значеннями вирахувати ряд показників, що характеризують розміри цих клітин. Серед таких показників найбільше поширення отримали середні значення об'єму (параметр MPV, mean platelets volume), широта розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW, platelets distribution width) та відсоток великих тромбоцитів (P-LCR, platelets large cell ratio) [1].

У теперішній час у світі надзвичайно активно проводяться дослідження щодо можливості використання розмірних показників тромбоцитів для діагностики й прогнозування різних захворювань та патологічних станів організму, пов'язаних з неопластичними, запальними процесами, гіпоксією, порушеннями згортання крові, кровообігу й ендокринної регуляції [5, 7]. Поряд з тим недостатньо вивченими залишаються зміни розмірних характеристик тромбоцитів при злоякісних захворюваннях крові. Одним з таких захворювань є хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ). Вона виникає внаслідок реципрокної хромосомної мутації t(9;22), в результаті чого утворюється химерний ген BCR/ABL. Продукт вказаного гену, завдяки своїй тирозинкіназній активності, активує ряд білків-адаптерів та сигнальних шляхів (с-Мус,

Raf-1, PI3K-AKT, PkD2-NFkB, JAK-STAT5, RAS-MAPK та ін.), внаслідок чого в клітинах підсилюються процеси проліферації, пригнічуються механізми запрограмованої клітинної смерті й контролю цілісності генетичного матеріалу. Це проявляється неконтрольованою проліферацією клітин-попередників мієлоїдного ряду з частковим порушенням їхнього дозрівання, що супроводжується збільшенням у крові гранулоцитарних лейкоцитів та тромбоцитів і появою осередків кровотворення поза кістковим мозком [6]. Захворювання має безперервно прогресуючий характер і проходить декілька фаз, які не мають чітко обмежених границь. Деякий час симптоми мають сталий характер, що характеризується як хронічна фаза, але при відсутності ефективної терапії захворювання прогресує та переходить в термінальну стадію - бластний криз (БК). Про прогресування ХМЛ, що знаменує собою перехідний період (фаза акселерації), свідчать зміни клінічних та лабораторних показників: збільшення розмірів селезінки, кількості лейкоцитів, кількості тромбоцитів вище $1\ 000\ 000 \times 10^9/\text{л}$ або зменшення менше $100 \times 10^9/\text{л}$, які не залежать від терапії, що проводиться, збільшення кількості мієлобластів і мієлоцитів у крові або кістковому мозку, поява додаткових хромосомних аномалій у пухлинних клітинах [4]. Хоча нині основою діагностики ХМЛ є виявлення патогномонічної хромосомної мутації t(9;22) або гена, що при цьому утворюється, на тлі відповідних клініко-гематологічних змін, показниками прогресування захворювання є результати клінічного обстеження та гематологічні показники. Це робить актуальним пошук та розробку додаткових діагностичних та прогностичних критеріїв перебігу хвороби.

Результати досліджень розмірів тромбоцитів при ХМЛ, представлені в сучасній літературі, нечисленні. Вважається, що при цьому захворюванні, як і при більшості інших нозологій групи хронічних мієлопроліферативних новоутворень, спостерігається збільшення розмірів тромбоцитів. При дослідженні за допомогою автоматичного аналізатора це проявляється підвищенням параметрів MPV, PDW, P-LCR [8]. Хоча, згідно з результатами більш ранніх досліджень, у хворих спостерігалось зменшення розмірів тромбоцитів [9]. Не визначеним також залишається значення змін величини показників розмірів тромбоцитів для діагностики ХМЛ, що вказує на актуальність теми дослідження.

Мета роботи — визначення типових змін величини показників, що характеризують розміри тромбоцитів, у хворих на ХМЛ і оцінка

можливості їхнього використання як прогностичних критеріїв переходу захворювання у фазу бластного кризу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження була ПК 47 хворих зі встановленим діагнозом ХМЛ, які знаходились на диспансерному спостереженні в консультативній поліклініці (завідувач - лікар вищої категорії М.Ф. Онищенко) або проходили лікування у відділенні захворювань системи крові ДУ "ІГТ НАМН" (завідувач професор Н.М. Третяк), серед них 39 мали хронічну фазу, а 8 — фазу акселерації. Крім того, обстежено 15 пацієнтів з ХМЛ у фазі БК до початку поліхіміотерапії, які знаходились на стаціонарному лікуванні. Контрольну групу становили 83 зразки ПК відносно здорових осіб. У кожного пацієнта отримана згода на використання його крові та результатів клініко-лабораторного дослідження для науково-дослідної роботи.

Кількість тромбоцитів та їхні розміри визначали за допомогою автоматичного аналізатора крові SYSMEX KX-21N (Японія). Параметри MPV були представлені у фемтолітрах (фл, $1\text{ фл} = 10^{-15}\text{ л}$), PDW та P-LCR – у відсотках.

Паралельно за цифровими мікрофотографіями, отриманими методом світлової мікроскопії, визначали розмір тромбоцитів. Для цього в мазках ПК, пофарбованих за Паппенгеймом, за допомогою світлового мікроскопа Leica-DME (Німеччина) з цифровою фотонасадкою фотографували поля зору, що містили ці клітини. За мікрофотографіями вираховували кількість точок (пікселів), які утворювали зображення тромбоцитів. Отримані значення площ для переводу в квадратні мікрометри множили на масштабний коефіцієнт, що був вирахований при вимірюванні мікрооб'єктів стандартного розміру. Таким чином вимірювали площу 500-1 500 тромбоцитів. Для характеристики розмірів тромбоцитів вираховували середнє арифметичне значення та моду (значення, що зустрічається найчастіше в зразку) їхніх площ. Для характеристики однорідності розмірів тромбоцитів вираховували стандартні відхилення та коефіцієнти варіації площ цих клітин у зразках.

Як відомо, криві статистичного розподілу тромбоцитів ПК за розмірами мають складний асиметричний характер із зсувом у бік великих значень (рис. 1). Для наближення розподілу до нормального, згідно з рекомендаціями наукової літератури [8, 9], вираховували натуральний логарифм площі кожного тромбоцита й для них - середнє арифметичне значення та стандартне відхилення.

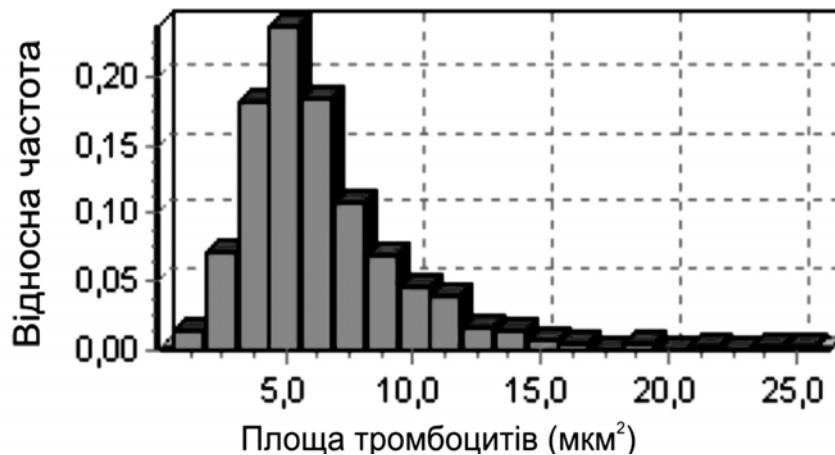


Рис. 1. Приклад частотної гістограми розподілу тромбоцитів периферичної крові здорової людини за площею

Статистичну значущість різниці між показниками розмірів тромбоцитів у групах хворих на ХМЛ та здоровими особами визначали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Достовірними вважали різницю при $p < 0,05$. Для оцінки потенційної можливості використання досліджуваних параметрів з діагностичною метою будували характеристичні криві специфічність/чутливість для цих показників (так званий ROC-аналіз). Як критерії діагностичної ефективності показників вираховували площу під характеристичними кривими (AUC, area under the curve).

Значення площ в умовних одиницях під характеристичними кривими коливаються від 0,5 (тест не має діагностичного значення) до 1,0 (ідеальний діагностичний тест). Значення від 0,9 до 1,0 відповідає відмінній якості тесту, 0,8-0,9 – дуже хороший, 0,7-0,8 задовільний, 0,6-0,7 – середній, 0,5-0,6 – незадовільний. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми для обробки результатів медико-біологічних досліджень MedCalc (MedCalc Software bvba).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними лабораторних досліджень у ПК хворих на ХМЛ спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) збільшення кількості тромбоцитів – $(565,7 \pm 50,5) \times 10^9/\text{л}$ порівняно з показниками здорових осіб – $(234,3 \pm 8,4) \times 10^9/\text{л}$. У фазі БК кількість тромбоцитів варіювала в широких межах від тромбоцитопенії ($45,0 \times 10^9/\text{л}$) до гіпертромбоцитозу ($1534,0 \times 10^9/\text{л}$) і в середньому становила $(454,3 \pm 160,4) \times 10^9/\text{л}$, що вірогідно вище величини показників здорових осіб. При статистичній обробці значень розмірних параметрів тромбоцитів у хворих на ХМЛ було виявлено значуще підвищення MPV та P-LCR, а в пацієнтів у фазі БК – збільшення параметрів

P-LCR порівняно з показниками здорових осіб. Такі зміни можуть вказувати на збільшення розміру тромбоцитів ПК у пацієнтів з ХМЛ. Статистично значущих відмінностей розмірних показників тромбоцитів, отриманих за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора, між групами хворих на ХМЛ з пацієнтами в фазі БК виявлено не було (табл.).

Згідно з результатами статистичного аналізу показників, що характеризують розміри тромбоцитів, визначеними за цифровими мікрофотографіями, у ПК пацієнтів з ХМЛ більшість тромбоцитів мали менші розміри, ніж у здорових, на що вказують нижчі значення моди площ. Поряд з тим, середні значення площ та натурального логарифму площ не мали достовірної різниці з показниками здорових осіб, що можна пояснити наявністю в крові тромбоцитів з розмірами, значно більшими за середні. Така тенденція до збільшення розмірів тромбоцитів проявлялася також у підвищенні середніх значень їхніх площ при прогресуванні захворювання у фазу бластного кризу. Іншою характерною зміною тромбоцитів у хворих на ХМЛ була висока варіабельність їхніх розмірів, яка проявлялася в підвищенні показників стандартного відхилення площ, коефіцієнту варіації площ, а також стандартного відхилення натурального логарифму їхніх площ у мазках периферичної крові.

Практичне значення можуть мати результати порівняльного дослідження характеристик розмірів тромбоцитів між групами хворих на ХМЛ та хворих на ХМЛ в фазі БК. У пацієнтів з ХМЛ у фазі БК визначалося достовірне збільшення середнього значення, коефіцієнту варіації та стандартного відхилення площ, а також стандартного відхилення натурального логарифму

площ тромбоцитів у мазках. Такі зміни вказують на те, що тромбоцити ПК при переході захворювання в фазу БК у хворих на ХМЛ збільшують свої розміри і стають більш не-

однорідними. Зазначена тенденція є відображенням наростання морфологічних порушень тромбоцитів внаслідок прогресування захворювання.

Показники розмірів тромбоцитів у хворих на ХМЛ та оцінка ефективності їх використання для діагностики переходу захворювання в фазу бластного кризу методом характеристичних кривих специфічність/чутливість (M±m)

Показники, розмірів тромбоцитів	Середні значення показників у хворих на ХМЛ			Площі під характеристичними кривими, AUC±m
	хворі на ХМЛ	хворі на ХМЛ у фазі БК	контроль	
MPV	(9,9±0,1) фл*	(10,0±0,4)фл	(9,5±0,1) фл	0,55±0,13
PDW	(12,6±0,4)%	(14,1±1,8)%	(12,5±0,4)%	0,58±0,12
P-LCR	(25,3±1,1)%*	(27,5±2,6)%*	(22,3±0,9)%	0,59±0,12
Середнє арифметичне площ	(7,6±0,3)мкм ^{2**}	(10,4±2,7)мкм ²	(8,0±0,4)мкм ²	0,51±0,13
Середнє арифметичне натурального логарифму площ	1,86±0,04	1,83±0,17	1,93±0,05	0,60±0,13
Мода площ	(5,4±0,2)мкм ^{2*}	(4,7±0,8)мкм ²	(6,3±0,4)мкм ²	0,67±0,14
Стандартне відхилення площ	(5,8±0,3)мкм ^{2***}	(11,2±3,8) мкм ^{2*}	(3,7±0,1)мкм ²	0,60±0,14
Стандартне відхилення натурального логарифму площ	0,52±0,01***	0,68±0,07*	0,43±0,01	0,76±0,10***
Коефіцієнт варіації площ	(74,8±3,1)%***	(97,1±9,9)%*	(48,3±1,6)%	0,72±0,10***

Примітки: * p<0,05 порівняно з показниками здорових осіб; ** p<0,05 між показниками хворих на ХМЛ і хворих у стадії бластного кризу; *** p<0,05 між значеннями площ під характеристичними кривими показника та неефективного тесту (0,5).

Для оцінки потенційної можливості використання параметрів, що характеризують розміри тромбоцитів, для діагностики переходу ХМЛ у фазу БК було здійснено статистичні дослідження методом побудови характеристичних кривих розрахункової чутливості та специфічності названих показників. Критеріями діагностичної цінності досліджуваних параметрів були показники площ під цими кривими. Площі під характеристичними кривими для показників

коефіцієнту варіації та стандартного відхилення натурального логарифму площ тромбоцитів у мазках ПК становили 0,72 та 0,76, що відповідає задовільній ефективності діагностичного тесту, та мали достовірні відмінності від 0,5 (неефективний діагностичний тест). Це дозволяє рекомендувати використання їх як додаткові діагностичні та прогностичні критерії переходу ХМЛ у фазу БК. Характеристичні криві зазначених показників наведено на рисунку 2.

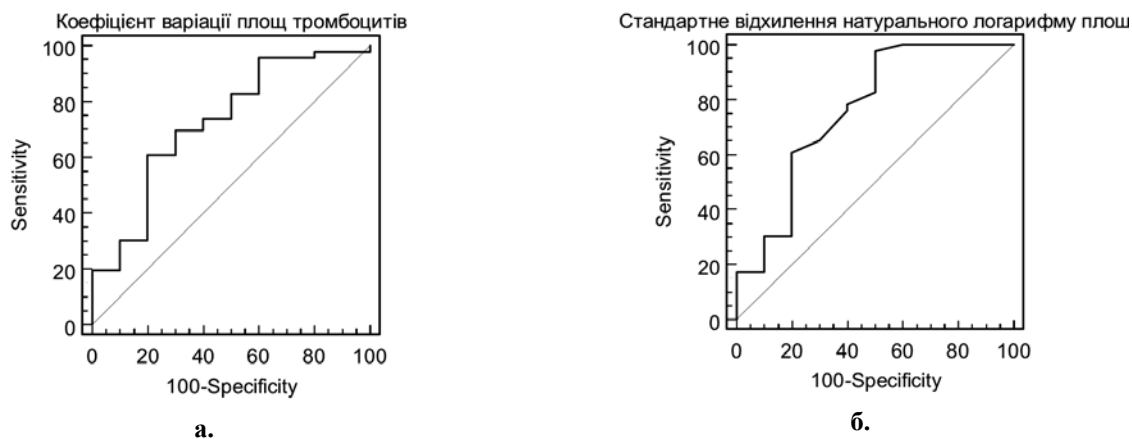


Рис. 2. Характеристичні криві специфічність/чутливість коефіцієнту варіації площ тромбоцитів (а) та стандартного відхилення натурального логарифму площ тромбоцитів (б) в мазках ПК при їх використанні для прогнозування переходу ХМЛ у фазу бластного кризу

ВИСНОВКИ

1. За результатами досліджень розмірів тромбоцитів з використанням автоматичного гематологічного аналізатора виявлено, що для хворих на ХМЛ характерним є підвищення середніх розмірів тромбоцитів ПК та відсотку великих форм, яке проявляється високими значеннями параметрів MPV та P-LCR порівняно з показниками здорових осіб.

2. При аналізі розмірів тромбоцитів за цифровими мікрофотографіями мазків ПК виявлено, що в середньому розміри тромбоцитів у хворих на ХМЛ не мають вірогідних відмінностей від

показників здорових осіб, але характеризуються більшою варіабельністю.

3. Тромбоцити хворих на ХМЛ у фазі БК порівняно з пацієнтами у хронічній фазі характеризуються більшою варіабельністю розмірів у мазках ПК, що, зокрема, проявляється більшим коефіцієнтом варіації їхніх площ та стандартного відхилення натурального логарифму площ. Підвищення названих показників може бути використане як додатковий критерій прогресування захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клетки крови — современные технологии их анализа / Г.И. Козинец, В.М. Погорелов, Д.А. Шмаров [и др.]. — Москва: Триада-Фарм, 2002. — 200 с.
2. Лисенко Д.А. Тромбоцитоз при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях: клініко-морфологічні аспекти / Д.А. Лисенко, Є.В. Шороп, Л.М. Ісакова // Укр. мед. часопис. — 2010. — Т. 76, № 2. — С. 109-111.
3. Луговская С.А. Возможности гематологических анализаторов / С.А. Луговская // Клинич. лаб. диагностика. — 2007. — № 2. — С. 6-9.
4. Третьяк Н.М. Гематология / Н.М. Третьяк: навч. посібник. — Київ: Зовнішня торгівля, 2005. — 240 с.
5. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? / S. Ates, H. Oksuz, B. Dogu [et al.] // Saudi Med. J. — 2015. — Vol. 36, N 10. — P. 1186-1190.

6. Machova-Polakova K. Role of Epigenetics in Chronic Myeloid Leukemia / K. Machova-Polakova, J. Koblihova, T. Stopka // Curr. Hematol. Malig. Rep. — 2013. — Vol. 8, N 1. — P. 28-36.
7. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas / S. Baldane, SH. Ipekci, M. Sozen, L. Kebapcilar // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2015. — Vol. 16, N 7. — P. 2671-2674.
8. Normal platelet counts mask abnormal thrombopoiesis in patients with chronic myeloid leukemia / K. Yan, B. Ding, J. Huang [et al.] // Oncol. Lett. — 2015. — Vol. 10, N 4. — P. 2390-2394.
9. Platelet defects in chronic myeloproliferative disorders / A. Raszeja-Specht, A. Skibowska, J. Kabata, A. Hellmann // Acta Haematol. Pol. — 1994. — Vol. 25, N 3. — P. 253-260.

REFERENCES

1. Kozinets G, Pogorelov V, Shmarov D, Boev S., Sazonov V. [Blood cells - modern technology analysis]. Moscow: Triada-Farm. 2002;200. Russian.
2. Lysenko D., Shorop Y., Isakova L. [Thrombocytosis with chronic myeloproliferative disorders: clinical and morphological aspects]. Ukrain'skiy medichniy chasopis. 2010;76(2):109-11. Ukrainian.
3. Lugovskaya S. [Features of hematology analyzers]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2007;(2):6-9. Russian.
4. Tretyak N. [Hematology: Manual.]. Kiev: "Zovnishnya torgivlya". 2005;240. Ukrainian.
5. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome?. Saudi Med J. 2015;36(10):1186-90.

6. Machova Polakova K, Koblihova J, Stopka T. Role of Epigenetics in Chronic Myeloid Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2013;8(1):28-36.
7. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(7):2671-4.
8. Yan K, Ding B, Huang J, Dai Y, Xiong S, Zhai Z. Normal platelet counts mask abnormal thrombopoiesis in patients with chronic myeloid leukemia. Oncol Lett. 2015;10(4):2390-4.
9. Raszeja-Specht A, Skibowska A, Kabata J, Hellmann A. [Platelet defects in chronic myeloproliferative disorders]. Acta Haematol Pol. 1994;25(3):253-60. Polish.

Стаття надійшла до редакції
09.12.2015

УДК 616.713:616.714+616.831]-001-07-089

**О.Б. Кутовий,
В.В. Пімахов**

**ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ЗАКРИТИХ УШКОДЖЕНЬ
ГРУДНОЇ КЛІТКИ У ХВОРИХ З
ПОЄДНАНОЮ ТОРАКАЛЬНОЮ ТА
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра хірургії № 2
Соборна площа, 14, Дніпропетровськ, 49100, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Surgery № 2
Soborna sq., 14, Dnepropetrovsk, 49100, Ukraine
e-mail: surg.2@dma.dp.ua*

Ключові слова: поєднана краніоторакальна травма, відеоторакоскопія, стабілізація грудної клітки
Key words: craniothoracic trauma, videothoracoscopy, chest stabilisation

Реферат. Оптимізація алгоритма діагностики і лікування закритих пошкоджень грудної клітки у больних с сочетанной торакальной и черепно-мозговой травмою. Кутовой А.Б., Пимахов В.В. Проанализированы результаты лечения 71 пострадавшего с сочетанной закрытой торакальной и черепно-мозговой травмой. В основной группе (n=35) использован алгоритм, предполагающий проведение видеоторакоскопических вмешательств и расширение показаний к стабилизации каркаса грудной клетки. Его применение позволило повысить эффективность диагностики и лечения у больных как с легкой, так и среднетяжелой ЧМТ, что нашло отражение в ускорении восстановления респираторного индекса на 5,8 суток, сознания - на 4,3-4,9 суток в зависимости от тяжести черепно-мозговой травмы, а также в снижении числа послеоперационных осложнений и летальности.

Abstract. Optimization of diagnostic and treatment algorithm of blunt thoracic traumas in patients with combined thoracic and brain trauma. Kytovyi A.B., Pymakhov V.V. Results of treatment of 71 victims with combined blunt thoracic and brain trauma were analysed. In the main group (n=35) there was used algorithm, envisaging videothoracoscopic interventions and widening indications for chest stabilization. Mentioned above technique enabled to increase efficiency of diagnostic and treatment in patients with mild and moderately severe brain trauma; this was reflected both in acceleration of restoration of respiratory index by 5,8 days, consciousness – by 4,3-4,9 days depending on trauma severity and decrease of postoperative complications and lethality number.

У розвинених країнах травма є однією з головних причин смерті людей віком від 2 до 40 років [3]. Більше ніж 90% ушкоджень є поєднаною травмою [3]. В її структурі питома вага поєднаної торакальної та черепно-мозкової травми становить 52% [3]. При цьому близько 90% постраждалих є людьми дієздатного віку [3]. Крім того, летальність у цій групі пацієнтів зберігається високою та досягає 18,9% [3]. Одним із шляхів покращення результатів лікування травми грудної клітки (ГК) є використання мініінвазивних технологій та різних методів стабілізації каркасу ГК [5]. Проте багато дискусій викликають питання можливості їх застосування у випадках поєднання травми ГК та черепно-мозкової травми (ЧМТ) та їх місця в алгоритмі надання допомоги постраждалим [4].

Мета роботи – оцінити результати використання відеоторакоскопічних втручань та стабілізації грудної клітки в алгоритмі діагностики та лікування закритих ушкоджень грудної клітки при поєднаній торакальній та черепно-мозковій травмі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клініці хірургії № 2 Дніпропетровської медичної академії в 2009 - 2015 роках проведено лікування 164 пацієнтів, у яких травма ГК поєднувалась з ЧМТ. У 35 з них у діагностично-лікувальному процесі ми використовували алгоритм, що включав застосування у діагностиці та лікуванні відеоторакоскопічних (ВТС) втручань у комбінації з пролонгованою субплевральною блокадою та, за показаннями, зі стабілізацією каркасу грудної клітки (рис. 1).

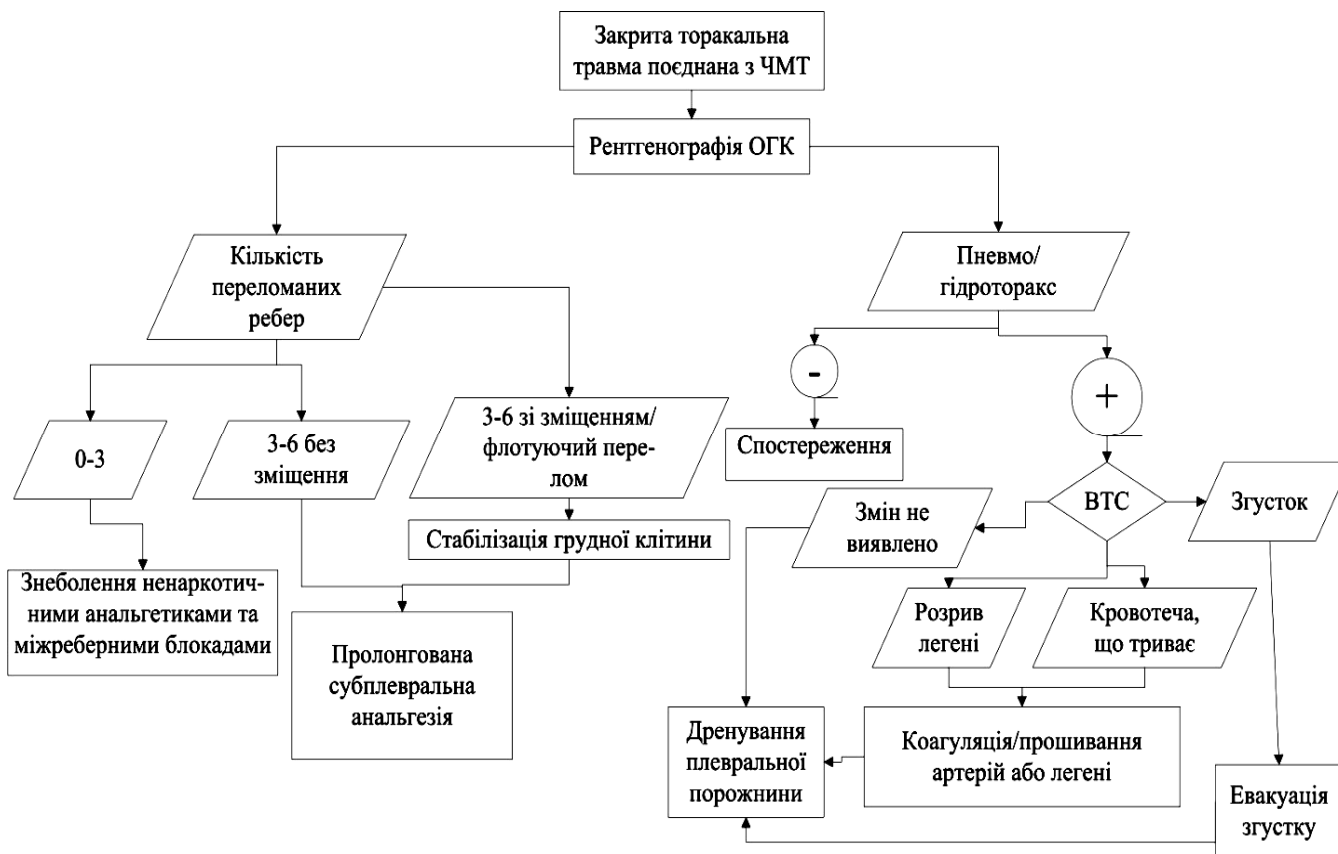


Рис. 1. Діагностично-лікувальний алгоритм допомоги з приводу ушкоджень грудної клітки при закритій торакальній травмі, поєднаній з ЧМТ

Остеосинтез ребер був виконаний протягом першої доби у 34 хворих, і лише в 1 випадку, коли вихідний стан хворого був вкрай тяжким (бал за шкалою поліорганної недостатності MODS більше 5) за відсутності ознак респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДС), стабілізація заднього сегмента виконувалась через 48-72 години після травми. У випадку перелому заднього сегмента був використаний остеосинтез за допомогою спиць Кіршнера, в інших хворих була використана власна методика екстраплевральної стабілізації каркасу ГК (Патент України №56389).

Досліджувана когорта хворих була розділена за тяжкістю ЧМТ на дві підгрупи: I - від 10 до 15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ) (n=17), II - від 6 до 9 балів включно (n=18).

Група контролю складалася з 33 пацієнтів, які за аналогічним критерієм були поділені на дві підгрупи чисельністю 16 та 17 хворих відповідно. У діагностиці та лікуванні постраждалих цієї групи ми використовували стандартний алгоритм допомоги, згідно з яким лікування пневмо- та гемотораксу проводились за допо-

могою дренування плевральної порожнини, без візуального контролю її стану, торакотомії виконувалися згідно із загальнопринятими показаннями, крім того, остеосинтез ребер виконували тільки при наявності флотації ГК та відсутності потреби у тривалій штучній вентиляції легень (легка ЧМТ – вихідний рівень свідомості за ШКГ>10 балів) [4].

З дослідження були виключені хворі за такими критеріями: вагітність або лактація; вогнепальне пошкодження ГК; термінальний стан хворих при надходженні до стаціонару; захворювання, що потребували хірургічного втручання на головному мозкові та його оболонках; розрив діафрагми, забій серця, тяжка ЧМТ (ШКГ<6 балів при надходженні).

Моніторинг дихального об'єму легень виконували за допомогою вбудованих спірометрів в апарати штучної вентиляції легень (ШВЛ) «Angstrom». Крім цього, для контролю дихальної функції легень ми використовували респіраторний індекс, який визначали як співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові до фракції кисню в повітрі, що вдихувалося

[1]. Тяжкість стану хворого визначали за шкалою поліорганної недостатності MODS. Тяжкість травми оцінювали за шкалою ушкоджень (injury severity scale - ISS). Ступінь ураження головного мозку визначали виходячи з рівня порушення свідомості, встановленого згідно зі шкалою ком

Глазго. Когнітивний статус (КС) постраждалих щоденно вимірювали за допомогою модифікованої шкали Rancho Los Amigos (RLAS) [1].

Вікова, гендерна та характеристики тяжкості ушкоджень хворих досліджуваної та контрольної групи наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих різних груп, абс. число (%) або $M \pm m$

Показники		Група дослідження (n=35)	Група контролю (n=33)	p
Стать	Чоловіки	29 (82,5%)	26 (78,8%)	0,67*
	Жінки	6 (17,5%)	7 (21,2%)	
Вік, роки		42,1±1,7	43,2±1,9	0,662
Тяжкість травми, балів ISS		19,1±1,0	17,4±1,1	0,249
Кількість уражених з ISS > 20 балів		16 (42,5%)	14 (41,0%)	0,785*
Тяжкість стану при надходженні за MODS, балів		3,2±0,46	2,26±0,33	0,1
Обсяг крововтрати при надходженні, % ОЦК		24,4±2,0	24,0±2,0	0,888
Середня кількість переломів ребер		4,33±0,34	3,85±0,34	0,315
Пневмоторакс	Односторонній	14 (40,0%)	16(48,5%)	0,475*
	Двосторонній	1 (2,9%)	1(3,0%)	
Гемоторакс	Односторонній	23 (65,7%)	20(60,6%)	0,492*
	Двосторонній	2 (5,7%)	1(3,0%)	

Примітка. * – рівень значущості розбіжностей між групами за критерієм χ^2 - Пірсона, в інших випадках – за t-критерієм Стьюдента.

Таким чином, досліджувана та контрольна групи були зіставні за віком, статтю, тяжкістю отриманої травми, обсягом крововтрати на момент надходження до стаціонару та середньою кількістю зламаних ребер.

У групі дослідження операції були виконані з використанням ендовідеохірургічного комплексу «Olympus» OTV — SC під загальною тотальною анестезією з дволегеневою ШВЛ у 14 (40,0%) хворих, з однолегеневою – у 11 (24,3%). Місцева анестезія використана в 10 (28,6%) постраждалих. У контрольній групі загальна тотальна

анестезія використана в 14 (42,4%) випадках, місцева – у 19(57,6%) травмованих.

Види хірургічних втручань, виконаних у різних групах хворих, наведені в таблиці 2.

Значуща відмінність поміж групами у кількості втручань з приводу гемотораксу, який згорнувся, зумовлена тим, що наведений алгоритм лікування дозволяв під час ВТС виявляти та евакуювати навіть невеликі за розмірами згустки крові, аналоги яких були недоступними для діагностики іншими методами.

Види хірургічних втручань

	Група дослідження (n=35)	Група контролю (n=33)	P*
Дренування плевральної порожнини (ДПП)	9 (25,7%)	17 (51,5%)	0,029
Евакуація гемотораксу, що згорнувся + ДПП	11 (31,4%)	3(9,1%)	0,023
Герметизація легень+ДПП	5 (14,3%)	5(15,2%)	0,92
Зупинка кровотечі з міжреберних артерій або паренхіми легень +ДПП	10 (28,6%)	6(18,2%)	0,313
Стабілізація каркасу грудної клітки +ДПП	26(74,3%)	2(6,7%)	<0.001

Примітка. * - рівень значущості розбіжностей між групами за критерієм χ^2 - Пірсона

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виконання ВТС та стабілізації каркасу ГК не супроводжувалося розвитком інтраопераційних ускладнень. Середня тривалість хірургічних втручань і ШВЛ у досліджуваній групі становила $41,5 \pm 9,1$ хв та $1,79 \pm 0,58$ доби проти $29,3 \pm 17,4$ хв та $2,85 \pm 0,49$ доби відповідно у контрольній

($p < 0,05$). ДО у досліджуваній когорті постраждалих прогресивно збільшувався, починаючи з перших годин після початку лікування, в той час, як позитивні зміни цього індексу у групі контролю почалися лише з 3 доби (рис. 2).

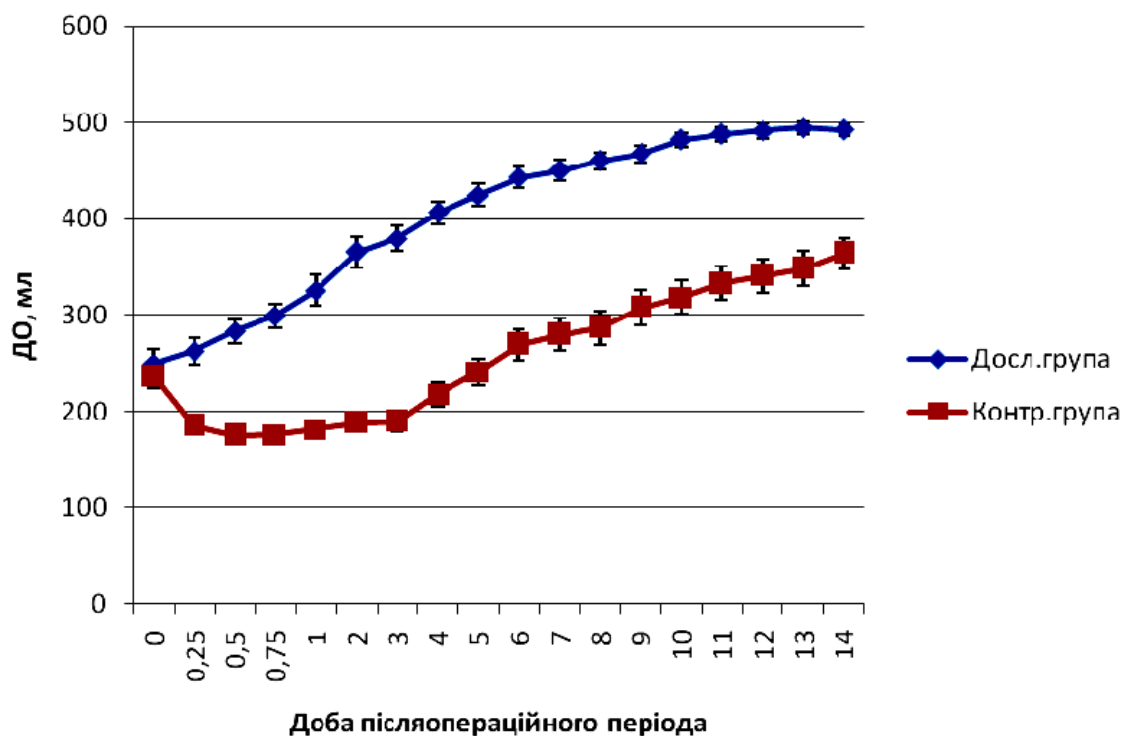


Рис. 2. Динаміка дихального об'єму (М, 95% СІ) в пацієнтів різних груп

Статистична достовірність відмінності показників ДО, починаючи з 1 доби післяопераційного періоду ($p < 0,05$), є свідченням більш швидкого відновлення вентиляційної функції легень у постраждалих досліджуваної групи.

Починаючи з 1 доби в обох групах ми також спостерігали збільшення респіраторного індексу. Його динаміка наведена на рисунку 3.

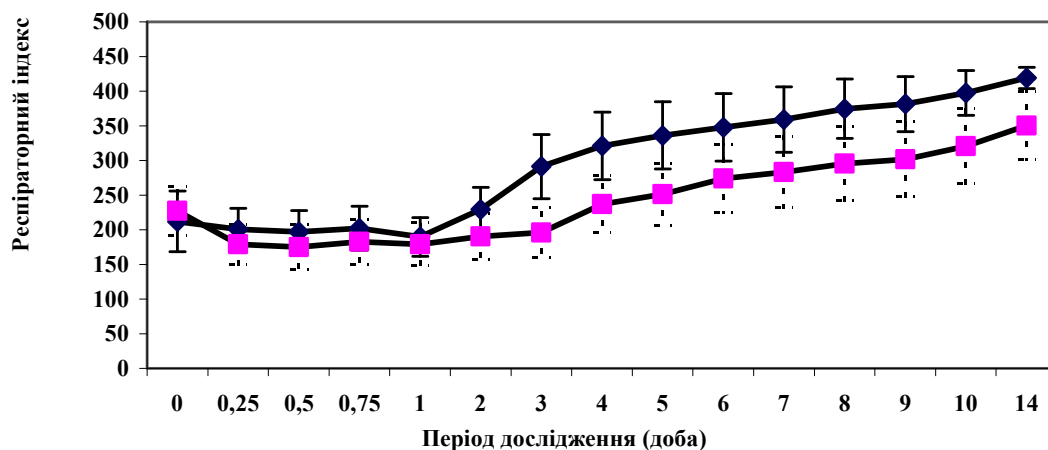


Рис. 3. Середні рівні респіраторного індексу (M, 95% CI) в пацієнтів різних груп протягом лікування

Починаючи з 3 доби дослідження відбувалось статистично достовірне ($p < 0.05$) збільшення респіраторного індексу в досліджуваній групі, що свідчило про покращення оксигенації крові та мало сильний кореляційний зв'язок зі змінами дихального об'єму ($r = 0.56$).

З першої по дев'яту добу у хворих досліджуваної та контрольної груп показники свідомості згідно з GCS мали достовірну відмінність, серед постраждалих з легкою ЧМТ. Динаміка цього показника викладена на рисунку 4.

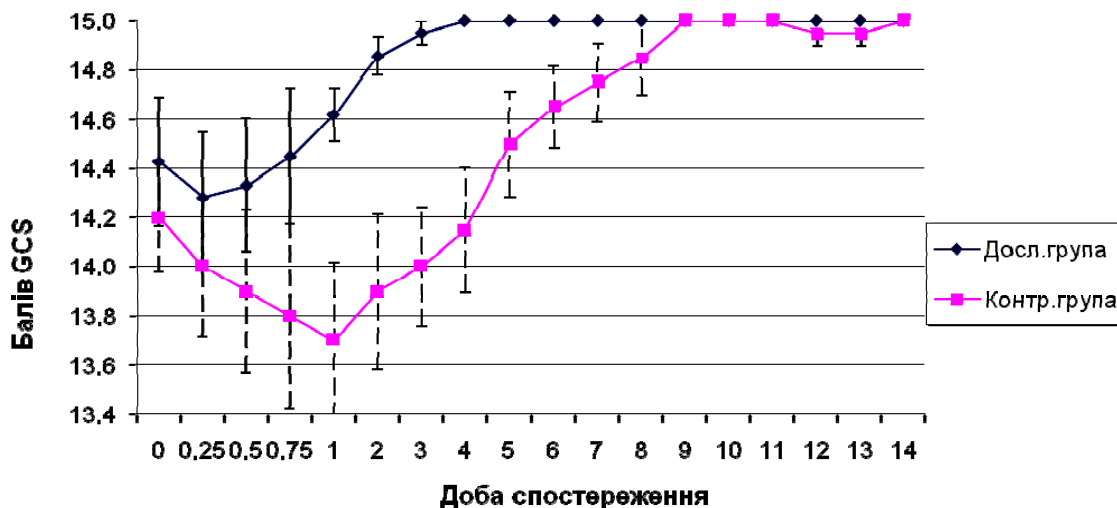


Рис. 4. Зміна середніх рівнів індексів за шкалою ком Глазго (M, 95% CI) у пацієнтів різних груп 1 підгрупи протягом лікування ($p < 0.05$)

На відміну від травмованих з легкою ЧМТ, у хворих з середньою тяжкістю травми мозку показники свідомості згідно з GCS мали достовірну відмінність протягом всього післяопераційного періоду. Динаміка цього показника викладена на рисунку 5.

Відновлення свідомості у хворих з ЧМТ середньої тяжкості супроводжувалося більш

швидким покращенням КС. Так, постраждалим досліджуваної групи для досягнення VII рівня RLAS (адекватність поведінки, мінімальна допомога персоналу) знадобилось $4,2 \pm 0,9$ доби, контрольної – $6,4 \pm 1,1$. Відновлення КС у хворих з легкою ЧМТ не мало помітних відмінностей між групами, через мінімальне порушення цього показника внаслідок травми.

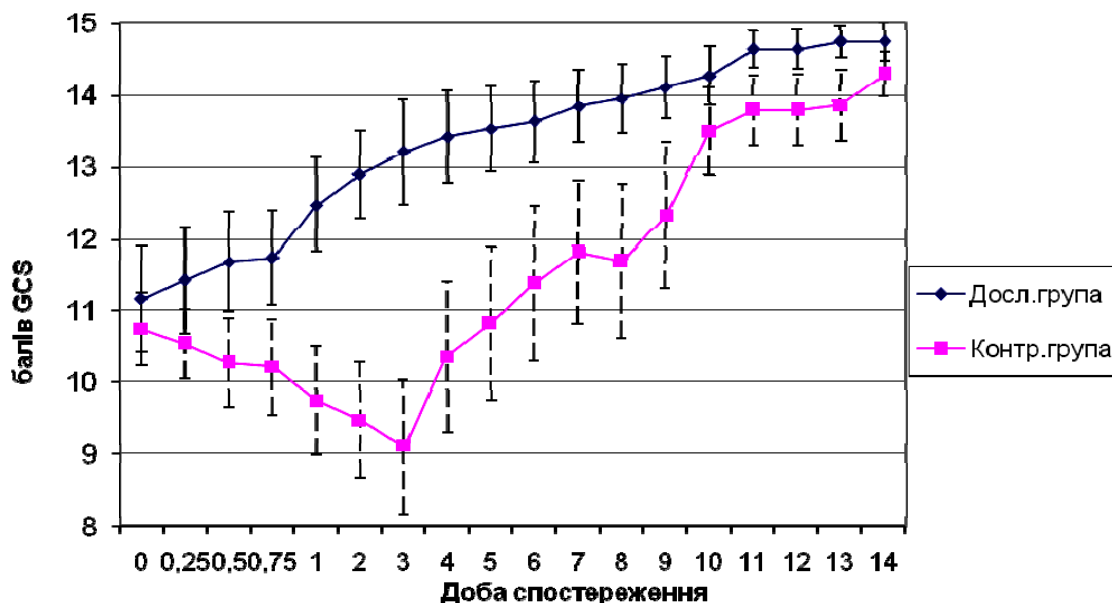


Рис. 5. Зміна середніх рівнів індексів за шкалою ком Глазго (М, 95% СІ) у пацієнтів різних груп 2 підгрупи протягом лікування (p<0,05)

Аналіз динаміки показників MODS виявив, що у хворих досліджуваної групи синдром поліорганної недостатності був виражений менше, ніж у контрольній групі, про що свідчить достовірна відмінність показників шкали протягом усього періоду спостережень. Так на 1, 3, 7 добу після операції індекс MODS становив у

середньому $4,28 \pm 0,44$, $1,90 \pm 0,35$ та $0,73 \pm 0,28$ бала в досліджуваній групі, тоді як у контрольній групі ці показники дорівнювали $4,81 \pm 0,36$, $4,36 \pm 0,42$ та $1,94 \pm 0,74$ бала відповідно (p<0,05).

Ускладнення та летальність, що спостерігалися в ранньому післяопераційному періоді, викладені в таблиці 3.

Таблиця 3

Ускладнення, що спостерігалися в ранньому посттравматичному періоді у хворих різних груп

Ускладнення	Дослідна група (n=35)	Контрольна група (n=33)	p*
Відсутність аеростазу понад 24 години	1 (2,9%)	8 (24,2%)	0,009
Гемоторакс, що згорнувся	-	6 (18,8%)	<0,001
Пневмонія	2 (5,8%)	9 (27,3%)	<0,001
Плеврит	1 (2,9%)	7 (21,2%)	0,019
Летальність	1 (2,9%)	5 (15,1%)	0,074

Примітка. *- достовірність розбіжностей між групами за критерієм χ^2 - Пірсона.

ПІДСУМОК

Використання відеоторакоскопічних втручань та стабілізації грудної клітки в комплексному лікуванні хворих з поєднаною торакальною та черепно-мозковою травмою дозволило пришвидшити нормалізацію респіраторного індексу на 5,8 доби, відновлення свідомості – на 4,3-4,9

доби залежно від тяжкості ЧМТ, когнітивного статусу на 2,2 доби у хворих з ЧМТ середньої тяжкості, та знизити кількість післяопераційних ускладнень і летальність, що підтверджує ефективність запропонованого алгоритму і зумовлює доцільність його більш широкого використання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация: [монография] / под. общей ред. Член-корреспондента НАН и НАМН Украины, д-ра мед. наук проф. Л.В. Усенко., д-ра мед. наук Л.А. Мальцевой — Т.1 — Днепропетровск: Арт-пресс, 2008. — 296 с.

2. Фетисов Н.И. Стандартизация оказания хирургической помощи больным с осложнениями торакальной травмы / Н.К. Ермолаева, А.Н. Фетисов //

Материалы съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. –С. 632-633.

3. Хирургия. Модуль 2: учебное пособие / под. ред. д-ра. мед. наук, проф. А.Б. Кутового, – Днепропетровск: Системные технологии, 2015. – 7 с.

4. Leppäniemi A.K. Thoracoscopy in chest trauma: an update / A.K. Leppäniemi // Trauma.-2011.-Vol.3.-P. 111-117.

5. Rao R. Ivatury. Thoracoscopy for Trauma / R. Rao // Eur. J. Trauma. – 2010. – Vol. 36. – P. 8-15.

REFERENCES

1. Usenko LV, Maltsevov LA. [Neuroreanimatology: neuromonitoring, intensive therapy principles, neurorehabilitation]. [Monography]. Dnepropetrovsk, «Artpress», 2008;1:296. Russian.

2. Fetisov NI, Yermolayeva NK. [Surgical aid standardization for patients with complicated chest trauma]. Materials of Russian Federation surgeons meeting 25-27.05.11. Volgograd. 2011;632-633. Russian.

3. Kutovyi AB. [Surgery. Module 2]. [Study guide]. Dnepropetrovsk, "Systemnye Tekhnologii", 2015;7. Russian.

4. Leppäniemi AK. Thoracoscopy in chest trauma: an update "Trauma", 2011;3:111-117.

5. Rao R. Ivatury. Thoracoscopy for Trauma. "European Journal of Trauma", 2010;36:8-15.

Стаття надійшла до редакції
10.12.2015



УДК 616.12-005.4-036:616.15:577.115.7-085:622.012:623.3

**В.І Фесенко,
В.А. Потабашній**

**ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ
ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПРАЦІВНИКІВ
ГІРНИЧОРУДНОГО ВИРОБНИЦТВА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
факультет післядипломної освіти
кафедра терапії, кардіології і сімейної медицини
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Потабашній)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Faculty of Postgraduate Education
Department therapy, cardiology and family medicine
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: kafterfpodma@i.ua*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, безбольова ішемія, ліпідний обмін, плазмовий гемостаз, гірники
Key words: ischemic heart disease, silent ischemia, lipid metabolism, plasma hemostasis, miners

Реферат. Влияние комплексного лечения на липидный спектр крови и клиническое течение ишемической болезни сердца у работников горнорудного производства. Фесенко В.И., Потабашний В.А. Целью нашей работы было изучение эффективности комплексной терапии с использованием антитромботического препарата клопидогреля (Плагрил®, “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) и гиполипидемического

средства аторвастатина (Атокор[®], “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) в лечении горняков, больных ишемической болезнью сердца. Обследовано 30 горняков, которым проводилось общеклиническое обследование, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, изучались показатели сывороточного гемостаза, регистрировали электрокардиограмму, выполняли эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ. Период наблюдения составил 3 месяца. Показано, что терапия статином «Атокор» в комбинации с антитромбоцитарным препаратом «Плагрил» хорошо переносится больными. Эта комбинация средств позволяет существенно улучшить клиническое состояние и качество жизни больных, эффективно корригировать дислипидемию, не оказывая негативного влияния на плазменный гемостаз.

Abstract. Influence of a complex treatment on serum lipid profile and clinical course of ischemic heart disease in workers of mining industry. Fesenko V.I., Potabashniy V.A. *The aim of our study was to investigate the effectiveness of combined therapy with antiplatelet agent clopidogrel (Plagril[®], “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India), and lipid-lowering agent atorvastatin (Atocor[®], “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) in the treatment of the miners with ischemic heart disease. A total of 30 miners have been under study. Complete physical examination, blood and urine tests, blood biochemistry, serum parameters of hemostasis, electrocardiogram, echocardiography, 24-hour ECG monitoring were performed. The treatment period was 3 months. It was established, that statin therapy with “Atocor” in combination with antiplatelet agent “Plagril” was well tolerated. The combination of medications significantly improves the clinical status of patients with coronary artery disease, along with effective correction of dyslipidemia without a negative impact on plasma hemostasis.*

Серцево-судинні захворювання, пов’язані з атеросклеротичним ураженням судин, останнім часом набули глобального поширення і посідають провідні місця серед причин захворюваності, інвалідизації та смертності в Україні [8, 9]. Згідно зі статистичними даними, за останні десять років мало місце збільшення смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) на 9,3%, а поширеності й захворюваності – відповідно в 2,2 та 1,6 разу [2, 8]. На сьогодні у структурі смертності від хвороб серця і судин на ІХС припадає понад 60% у чоловіків та 41% у жінок. Така висока смертність насамперед пояснюється поширеністю серед населення дисліпопротеїдемії як одного з головних чинників розвитку атеросклерозу [1, 6, 7]. Останнім часом значна увага прикута до статинів (інгібіторів ГМК-Ко-редуктази) які, як свідчать джерела, не тільки знижують рівень загального холестерину (ЗХ) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а й пригнічують безліч структурних і функціональних компонентів атеросклерозу [2, 4, 12]. Ключове місце в патогенезі атеросклерозу належить розладам тромбоцитарної ланки гемостаза з надмірною активацією тромбоцитів та набуттям ними здатності до постійного підтримання процесів тромбогенезу в місцях локалізації атеросклеротичного пошкодження судин. На сьогодні антитромбоцитарні агенти стали обов’язковим компонентом не лише первинної, а й вторинної профілактики атеросклеротичних захворювань [11]. З огляду на останні рекомендації Європейського кардіологічного товариства та Американського коледжу кардіології / Американської кардіологічної асоціації щодо ведення пацієнтів зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця антитромбоцитарними

засобами тривалого застосування визнані як аспірин, так і похідний тієнопіридинів-клопідогрель [10, 16]. Аспірин став еталоном у лікуванні таких хворих [13, 15]. Але у пацієнтів, які за деяких умов не можуть вживати аспірин, альтернативою в запобіганні атеротромботичних інцидентів визнано клопідогрель [11]. Однак питання взаємодії клопідогрелю і статину у хворих зі стабільною ІХС потребує подальшого вивчення [14]. Тому логічним і перспективним напрямком є активний пошук лікарських засобів, а також їх комбінацій, що здатні впливати на розвиток і прогресування атеросклерозу. У зв’язку з цим на особливу увагу заслуговують працівники гірничорудної галузі, хворі на ІХС, з урахуванням прогресуючого перебігу захворювання і доволі частим розвитком тяжких ускладнень [3, 5].

Мета роботи – вивчення ефективності комплексної терапії з використанням антитромбоцитарного засобу клопідогрелю (Плагрил[®], “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) і гіполіпідемічного засобу аторвастатину (Атокор[®], “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) в лікуванні гірників, хворих на ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 30 хворих гірників, у віці від 30 до 56 років (42,1±0,6), всі чоловіки. У дослідження включали робітників, які працювали в умовах гірничорудного виробництва від 5 до 20 років. У всіх хворих мала місце ІХС, дифузний кардіосклероз, стенокардія напруги Іф.кл. Усі хворі з тих чи інших причин мали протипоказання до призначення аспірину (алергія, НПЗП-індукована гастропатія, виразкова хвороба).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартними критеріями, реєстрували ЕКГ в 12 відведеннях, проводили добове моніторування серцевої діяльності.

Імуноферментним методом визначали показники ліпідного обміну: загальний холестерин (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), розраховували індекс атерогенності.

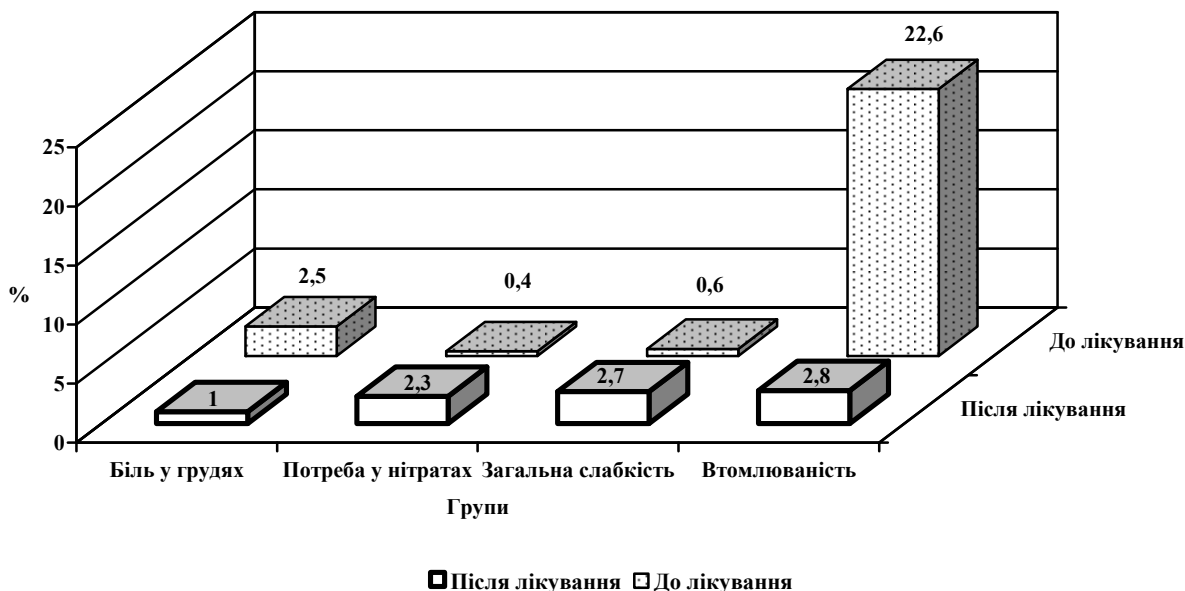
Всім обстеженим визначали показники плазмового гемостазу з метою виявлення небажаного впливу клопідогрелю. Інформацію про стан трьох фаз згортання крові отримували за допомогою базисних коагуляційних тестів: тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), що проводилися за стандартними коагулологічними методиками. Вивчення фібринолітичної системи крові проводилося у двох напрямках: визначення субстрату фібринолізу та продуктів його розпаду (фібриноген); визначення загального фібринолітичного потенціалу (час контактного фібринолізу).

Критерії виключення пацієнта з програми обстеження: тютюнопаління, наявність супутніх захворювань (бронхолегенева патологія, печінкова або ниркова недостатність, ендокринна патологія, онкологічна патологія), наявність гострих форм ІХС.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням персонального комп'ютера, програми «Excel». Всі результати викладено у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Для порівняння середніх значень використано t -критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз самопочуття та загального клінічного стану хворих показав, що на фоні рекомендованої комплексної терапії спостерігалось значне покращення самопочуття хворих, зменшення кількості нападів стенокардії, відчуття дискомфорту в ділянці серця (рис.). Пацієнти звертали увагу на покращення самопочуття, підвищення працездатності та зменшення потреби в прийомі нітрогліцерину.



Зміни загального клінічного стану у гірників, хворих на ІХС

За даними добового моніторування ЕКГ, у кінці періоду спостереження мало місце достовірне зменшення кількості епізодів ішемії,

середньої тривалості болювих нападів, безбольової ішемії міокарда та загальної тривалості ішемії протягом доби (табл. 1).

**Показники добового моніторингу ЕКГ у гірників,
хворих на ІХС, до та після лікування (M±m)**

Показники	До лікування	Після лікування
Безбольова ішемія міокарда (хв)	32,2±1,4	7,4±0,8*
Кількість нападів болю на добу	4,2±0,8	2,3±0,6*
Середня тривалість больових нападів (хв)	9,8±1,7	3,6±0,9*
Загальна тривалість ішемії за добу (хв)	71,2±14,4	11,3±3,2*

Примітка. *- достовірність відмінностей до та після лікування (p<0,05).

Аналіз показників ліпідного спектру до лікування виявив дисліпідемію у всіх гірників, хворих на ІХС.

У кінці спостереження відмічалось достовірне зниження ЗХС і ХС ЛПНЩ. Рівень тригліцеридів також знизився, але не достовірно. При цьому значно підвищився рівень ХС ЛПВЩ і знизився індекс атерогенності (табл. 2).

При моніторингу плазмового гемостазу, результати якого подані в таблиці 3, вірогідних відмінностей серед показників не зареєстровано. В кінці другого тижня з дня застосування клопидогрелю спостерігалась тенденція до зниження фібриногену, яка змінювалась невірогідним його підвищенням на кінець першого місяця лікування і в подальшому його рівень досяг висхідного (табл. 3).

Таблиця 2

Зміни показників ліпідного обміну під впливом лікування (M±m)

Показники	До лікування	Після лікування
Загальний ХС (ммоль/л)	7,2± 0,6	4,6 ± 0,5*
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,9± 0,3	1,6 ± 0,5*
ТГ	1,74± 0,21	1,31 ± 0,19
ХС ЛПВЩ	1,31± 0,12	2,1 ± 0,16*
Індекс атерогенності	5,1± 0,6	2,4± 0,7

Примітка. *- достовірність відмінності від здорових (p<0,05).

Отже, як свідчать показники, при призначенні клопидогрелю був відсутній негативний вплив на показники плазмового гемостазу.

Загалом переносимість призначеного лікування

була хорошою. Не зареєстровано жодного випадку виходу хворих із дослідження у зв'язку з розвитком небажаних ефектів.

Таблиця 3

Динаміка показників плазмового гемостазу (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування
АЧТЧ (с)	47,83±14,1	49,18±8,54
ПТЧ(с)	15,2±1,76	13,82±2,11
ТЧ(с)	13,1±2,54	13,32±2,46
Фібриноген (г/л)	4,82±0,49	4,78±0,36

ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія з використанням антитромбоцитарного засобу клопідогрелю (Плагрил®, “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) і гіполіпідемічного засобу аторвастатину (Атокору®, “Dr. Reddy’s Laboratories Limited”, India) сприяє стабілізації клінічного стану гірників, хворих на ІХС, зменшенню кількості епізодів ішемії за добу, середньої тривалості болювих нападів і безболівої ішемії за даними добового моніторингування ЕКГ.

2. На фоні терапії «Плагрилом» не спостерігається негативних змін плазмового гемостазу, зокрема рівня фібрिनотену.

3. Використання «Атокору» у лікуванні гірників, хворих на ІХС, приводить до достовірного

зниження рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та до підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

4. Призначення «Атокору» (20мг/добу) гірникам з ІХС, стабільною стенокардією напруги І-ІІ функціонального класу сприяє зниженню індекса атерогенності.

5. Комплексне лікування працівників гірничодобувного виробництва з використанням «Атокору» і «Плагрилу» добре переноситься пацієнтами, не призводить до виникнення побічних ефектів, які потребують відміни препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева – Киев: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.

2. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М.Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – С. 49-57.

3. Василенко А.М. Стан кровообігу та кардіореспіраторної системи у гірників на етапах формування і стабілізації артеріальної гіпертензії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / А.М. Василенко. – Київ, 1994. – 43 с.

4. Волков В.И. Первичная профилактика и лечение атеросклероза / В.И. Волков, О.Е. Запровальная // Укр. терапевт. журнал. – 2002. – № 4. – С. 6-15.

5. Кобец Г.П. Ишемическая болезнь сердца у горнорабочих / Г.П. Кобец, В.В. Черкесов, Р.А. Копытина. – Київ.: Здоров'я, 1995. – 259 с.

6. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування / В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 5. – С. 8-11.

7. Лутай М.И. Дислипидемии: клиническое значение / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 12-16.

8. Стан здоров'я народу України у зв'язку з хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення / за ред.проф. В.М. Коваленка. – Київ, 2004. – 125 с.

9. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналі-

тично-методичний посібник / під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2014. – 279 с.

10. ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology / R.J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee, J. Daley [et al.] // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina).

11. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance / A.D. Michelson, M. Cattaneo, J.W. Eikelboom [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2005. – N 3. – P. 1309-1311.

12. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.

13. Expertconsensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigent [et al.] // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 166-181.

14. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry / M.J. Lim, F.A. Spencer, J.M. Gore [et al.] // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1063-1069.

15. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / C. Patrono, B. Collier, G.A. Fitzgerald, J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, Suppl. 3. – P. 234S-264S.

16. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text: The

Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino, P. Buszman [et al] // Eur. Society Cardiology. – 2006.

REFERENCES

1. Bratus' VV, Shumakov VA, Talayeva TV. [Atherosclerosis, ischemic heart disease, acute coronary syndrome]. Kyiv: Chetverta Khvylya; 2004. Russian.

2. Bubnova MG. [Atorvastatin: lipid-lowering and pleiotropic properties and effectiveness in prophylaxis of atherosclerosis and coronary artery disease]. *Cardiologia*. 2004;49-57. Russian.

3. Vasylenko AM. [State of circulation and cardio-respiratory system in miners on the stage of stabilization of arterial hypertension]. Kyiv; 1994. Russian.

4. Volkov VI, Zaproval'naya OY. [Primary prevention and treatment of atherosclerosis]. *Ukrayns'ky terapevtychny Juornal*. 2002;4:6-15. Russian.

5. Kobets GP, Cherkesov VV, Kopytyna RA. [Ischemic heart disease at miners]. Kyiv: Zdorovya; 1995. Russian.

6. Kovalenko VM. [Atherosclerosis and associated organ diseases: common strategy of prophylaxis stages of specialized treatment]. *Ukrayns'ky cardiologichny Juornal*. 2007;5:8-11. Ukrainian.

7. Lutay MI, Lysenko AF. [Dyslipidemias: clinical significance]. *Mystetstvo likuvannya*. 2003;1:12-16. Ukrainian.

8. Kovalenko VM. [Health Condition of Ukrainian Nation in connection with cardiovascular diseases and possible improvement strategies]. Kyiv; 2004. Ukrainian.

9. Kovalenko VM, Kornatsky VM. [Cardiovascular diseases as medical, social and political problem]. Kyiv; 2014. Ukrainian.

10. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak

RC, Williams SV. (2002) ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina).

11. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1309-11.

12. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

13. Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.

14. Lim MJ, Cpencher FA, Gore JM et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry/ *Eur. Heart J*. 2005;26:1063-69.

15. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3):234S-264S.

16. Fox K, Angeles M, Garcia A, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2006;27(11):1341-81.

Стаття надійшла до редакції
04.12.2015



УДК 616.133.33-004.6:616-089.819.5-089.843

Ю.В. Чередниченко

ОПЫТ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ

КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова»
(гл. врач – д. мед. н., проф., Заслуженный врач Украины С.А. Рыженко)
пл. Соборная, 14, Днепропетровск, 49005, Украина
Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov
Sobornaya Sq., 14, Dnepropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: yuritch@ua.fm

Ключевые слова: магистральные артерии головы, окклюзионно-стенотическое поражение, эндоваскулярные методы

Key words: cerebral arteries, occlusion and stenotic lesion, endovascular methods

Реферат. Досвід ендоваскулярного лікування оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій голови. Чередниченко Ю.В. Мета - оцінити ефективність і ризику ендоваскулярного лікування оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій голови, визначити шляхи профілактики ускладнень. Матеріали та методи. В ендоваскулярному центрі Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова виконано 688 ендоваскулярних операцій у 594 пацієнтів з оклюзійно-стенотичними ураженнями магістральних артерій голови. Стентувань екстракраніальних сегментів сонної артерії було виконано 423 операції. Всі вони виконані з використанням протиемболічних захисних систем як дистальних, так і проксимальних. У ряді спостережень використовувалася комбінація протиемболічних захисних систем різних типів. Інтракраніальні сегменти церебральних артерій прооперовані в 43 випадках. Виконано 169 операцій стентування екстракраніальних сегментів вертебральних артерій. Підключичні артерії і брахіоцефальний стовбур прооперовані в 53 випадках. Результати. Усунення стенозу або оклюзії МАГ досягнуто в 588 спостереженнях (98,99%). У 85,69% спостережень (509 пацієнтів) відзначено поліпшення в неврологічному статусі (за шкалами NIHSS, мiсiс, MoCA). 77 (12,96%) пацієнтів без погіршення в неврологічному статусі на момент виписки. Післяопераційна летальність становила 1,01% (6 пацієнтів). Загальна частота ускладнень, які не призвели до смертельного результату - 4,3% (25 пацієнтів), з них частка локальних ускладнень у місці пункції артерії - 1,2% (7 пацієнтів), інших позацеребральних ускладнень - 0,34% (2 пацієнти), церебральних ускладнень - 2,7% (16 пацієнтів), з них лише в 0,34% випадків (2 спостереження) сформувався стійкий неврологічний дефіцит, в інших спостереженнях це або не відбулося на стані пацієнта (в 4 спостереженнях - «субклінічні» ішемічні інсульти), або симптоматика повністю регресувала на тлі консервативної терапії. Обговорення. Отримані результати свідчать про високу ефективність та низький рівень ускладнень ендоваскулярного лікування оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій голови. Шляхи мінімізації ускладнень у нашій серії визначені і полягають, у першу чергу, в диференційованому виборі способу протиемболічного захисту, плануванні ендоваскулярного лікування з опорою на моніторинг змін гемоперфузії головного мозку, акценті на використанні спеціального нейроінструментарія. Висновки. Ендоваскулярні методи в лікуванні оклюзійно-стенотичного ураження магістральних артерій голови є ефективними і сполучені з невеликим ризиком ускладнень. Ризик ускладнень можна мінімізувати за рахунок диференційованого вибору методів протиемболічного захисту, широкого використання церебральних балон-катетерів і стентів для лікування стенотичної патології інтракраніальних артерій, широкого використання пристроїв, що закривають місце пункції артерії, планування етапів ендоваскулярного лікування на підставі клінічних даних, даних про гемоперфузію і напруженість компенсаторних механізмів різних зон головного мозку і їх динаміці після кожного хірургічного етапу, даних про резерви колатерального кровообігу, даних про ступінь вираженості стенозів артерій і їх морфології.

Abstract. Experience of endovascular treatment of occlusion-stenotic lesions of cerebral arteries. Cherednichenko Yu.V. Objective — to evaluate the efficacy of endovascular techniques in the treatment of occlusion and stenotic lesions of the brachiocephalic and cerebral arteries, to define the ways of complications prevention. Materials and methods. 594 patients with occlusion and stenotic lesions of the brachiocephalic and cerebral arteries were operated by endovascular methods in endovascular center of Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov. 688 endovascular operations were carried out. Most part of the operations are carotid stenting (423 operations). All of these operations were carried out with the usage of different types of antiembolic protection systems: distal, proximal or their combination. Intracranial segments of cerebral arteries were operated in 43 cases.

169 operations of stenting of vertebral arteries in extracranial segments were performed. Subclavian arteries and brachiocephal truncus were operated in 53 cases. Results. Total removal of stenosis was achieved in 588 cases (98.99%). 509 patients (85.69% of cases) had improvement in neurological status (on a scale NIHHS, Mrs., MoCA). 77 (12.96%) patients had no deterioration of neurological status. Postoperative mortality was 1.01%. Common level of other complications was 4.3 %: cerebral complications - 2.7%. Discussion. The results of the endovascular treatment of occlusion and stenotic lesions of the cerebral arteries show high efficacy and low complication level. The ways of reduction complications level are identified. They are in a differentiated selection of antiembolic protection method, endovascular treatment planning, based on monitoring of changes in the brain hemoperfusion, the emphasis is on the use of the special neurologic devices. Conclusions. Endovascular treatment of occlusion and stenotic lesions of the cerebral arteries is effective with a small risk of complications. Risk can be reduced further by the differential choice of antiembolic protection methods, with the help of wide use of special cerebral balloon-catheters and stents for the treatment of stenotic pathology of intracranial arteries, by planning stages of endovascular treatment, based on the clinical data, data of cerebral hemoperfusion in various areas of the brain, and cerebral angiography.

В структуре причин инвалидизации и смертности населения как в Украине, так и в мире цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест [1].

Около 120 тыс. инсультов ежегодно регистрируют в Украине. Среди них ишемических инсультов в 4 раза больше, чем геморрагических [2].

Среди мер по профилактике ишемических инсультов головного мозга у больных с окклюзионным и стенотическим поражением магистральных артерий головы (МАГ) и церебральных артерий центральное место занимают методы хирургической реконструкции этих артерий, что подтверждено рядом исследований: NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), ECST (European Carotid Surgery Trial), ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) и ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) [3, 4, 5, 6, 7].

В последнее время методы эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотической патологии МАГ получили значительное развитие [3, 8, 9, 10, 11].

Цель – оценить эффективность и риски эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий головы, определить пути профилактики осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В эндоваскулярном центре Днепропетровской областной клинической больницы имени И.И. Мечникова нами выполнено 688 эндоваскулярных операций у 594 пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями магистральных артерий головы в возрасте от 25 до 82 лет.

Ишемические инсульты перенесли более половины пациентов - 53,2%, транзиторные ишемические атаки — 24,9% пациентов. У остальных пациентов таких клинических проявлений стенотического поражения артерий головы не было, однако риск развития ишемического инсульта головного мозга оценен как высокий по

степени стенозирования артерии и состоянию поверхности бляшки. У большинства пациентов отмечено когнитивное снижение разной степени, что определялось на основании тестирования по MoCA test [12].

Всем больным при поступлении в стационар проводили комплекс стандартных исследований, включающий компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковую доплерографию экстра- и интракраниальных артерий, селективную ангиографию всех церебральных бассейнов. Для изучения резервов коллатерального кровотока ангиографию выполняли с компрессионными пробами. Нами, для объективизации эффективности и достаточности эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотического поражения МАГ, впервые в Украине апробирована компьютерно-томографическая перфузиография головного мозга. Ее проводили 78 пациентам с мультифокальным окклюзионно-стенотическим поражением МАГ для определения степени перфузионного дефицита в каждом церебральном бассейне, выраженности и напряженности механизмов компенсации снижения скорости объемного кровотока.

Впервые в нашей стране для контроля эффективности противэмболической защиты применяли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с DWI-протоколом в ранний послеоперационный период (32 пациента) — для определения наличия или отсутствия «субклинических» эмболических ишемических инсультов. Это исследование проводилось только пациентам, которым были имплантированы стенты из немагнитивающихся сплавов (нитинола).

Атеросклеротическое поражение нескольких магистральных артерий головы выявлено в 81% случаев, в сочетании с атеросклеротическим поражением артерий нецеребральных бассейнов — в 26,9%.

Стентирований экстракраниальных сегментов внутренней сонной артерии (ВСА) было выполнено 423.

Интракраниальные сегменты церебральных артерий прооперированы в 43 случаях. Выполнены 169 операций стентирования экстракраниальных сегментов вертебральных артерий. Подключичные артерии и брахиоцефальный ствол прооперированы в 53 случаях.

Во всех случаях стентирования экстракраниальных сегментов ВСА использовали противэмболические защитные устройства разного типа: дистальные (399 операций), проксимальные (10 операций) или их комбинацию (14 операций). Кроме того, дистальные противэмболические устройства использовались при ангиопластике и стентировании стенозов в V1-сегменте позвоночных артерий (ПА) (2 наблюдения), когда имели место признаки пристеночного тромбоза по данным УЗ-ангиосканирования. В 12 наблюдениях при ангиопластике и стентировании стенозов интракраниальных сегментов церебральных артерий использовались проксимальные противэмболические защитные устройства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Устранение стеноза или окклюзии МАГ достигнуто в 588 наблюдениях (98,99%). В 85,69% наблюдений (509 пациентов) отмечено улучшение в неврологическом статусе (по шкалам NIHSS, mRS, MoCA). 77 (12,96%) пациентов без ухудшения в неврологическом статусе на момент выписки.

Послеоперационная летальность составила 1,01% (6 пациентов). Общая частота осложнений, не приведших к смертельному исходу — 4,3% (25 пациентов), из них доля местных осложнений в месте пункции артерии — 1,2% (7 пациентов), других внецеребральных осложнений — 0,34% (2 пациента), церебральных осложнений — 2,7% (16 пациентов), из них лишь в 0,34% случаев (2 наблюдения) сформировался стойкий неврологический дефицит, в остальных наблюдениях это либо не отразилось на состоянии пациента (в 4 наблюдениях — «субклинические» ишемические инсульты), либо возникшая симптоматика полностью регрессировала на фоне консервативной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и низком уровне осложнений эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенозных поражений магистральных артерий головы.

Анализ послеоперационной летальности показал, что 2 пациента умерли от причин, не связанных непосредственно с выполнением эндоваскулярной операции: один пациент, ко-

торого готовили ко второму этапу хирургического лечения — выполнению аорто-коронарного стентирования, умер от развившегося обширного инфаркта миокарда, второй пациент — от септического поражения кишечника, который развился вследствие обострения хронического парапроктита. У одного пациента, который отказался от приема антиагрегантной терапии, развился тромбоз стентированной ВСА и возникло обширное ишемическое повреждение мозга. Три пациента умерли вследствие интраоперационного разрыва интракраниального сегмента церебральной артерии в области стеноза и массивного кровотечения.

Эмболические осложнения развились у 8 (1,38%) пациентов: у 3 это было связано с использованием не оптимального в случае субтотального стеноза в устье ВСА и наличия «осложненной» бляшки дистального противэмболического устройства. В остальных наблюдениях имели место «высокие» стенозы в ВСА и противэмболические устройства не были использованы.

В 4 наблюдениях проведен селективный артериальный тромболизис с положительным результатом.

У 4 пациентов ишемический очаг был верифицирован благодаря DWI-протоколу МРТ головного мозга и не имел клинических проявлений.

Выраженный синдром гиперперфузии имел место в 7 наблюдениях. В одном наблюдении он подтвержден данными КТ-перфузиографии головного мозга.

Лишь в 1 наблюдении синдрома гиперперфузии (0,17%) развилась геморрагическая трансформация ишемического инсульта с нарастанием очаговой неврологической симптоматики. Впоследствии неврологический статус восстановился до исходного.

У 1 (0,17%) пациента с грубыми стенозами обеих ВСА и обеих ПА отмечена поломка стентов в ПА с развитием повторного ишемического инсульта в вертебробазилярном бассейне (поломка первого стента имела место во время выполнения аорто-коронарного шунтирования после стентирования ПА, второго — во время выполнения интенсивных физических упражнений). Клинические проявления регрессировали — развились хорошие перетоки в вертебробазилярном бассейне по восходящим шейным артериям и по задним соединительным артериям из обеих ВСА. Пройдемость ВСА была восстановлена посредством поэтапного каротидного стентирования.

Местные осложнения в месте пункции (ложные аневризмы, гематомы в мягких тканях) отмечены в 8 (1,37%) наблюдениях. В 4 случаях потребовалась хирургическая операция — ушивание дефекта бедренной артерии. В остальных наблюдениях ложные аневризмы излечены путем дозированной компрессии над местом пункции без вмешательства.

В одном наблюдении после выполнения операции трансаксиллярным доступом имели место явления нейропатии ветвей плечевого сплетения, которые регрессировали через месяц консервативного лечения.

Анализ осложнений и способы их профилактики:

1. Местные осложнения в месте пункции артерии.

Широкое использование устройств для закрытия места пункции артерии (Vascular Closure Device) является надежной профилактикой данного вида осложнений.

2. Интраоперационная эмболия в дистальное церебральное артериальное русло.

Это осложнение наиболее частое в наших наблюдениях (8 пациентов – 1,38%).

В 3 наблюдениях это возникло при ангиопластике и стентировании стенозов в экстракраниальном сегменте (С1-сегменте) ВСА на этапе проведения дистального противоэмболического устройства в ВСА за зону субтотального или протяженного стеноза с подрытой поверхностью. С другой стороны, в 41,86% случаях (167 пациентов) использования нами дистальных противоэмболических устройств при стентировании стенозов в этом сегменте ВСА на фильтре устройства после извлечения из артериального русла определялся атерогенный эмболический дебрис (рис. 1). Причем это не коррелировало с такими признаками, как гетерогенность или «осложненность» бляшки.

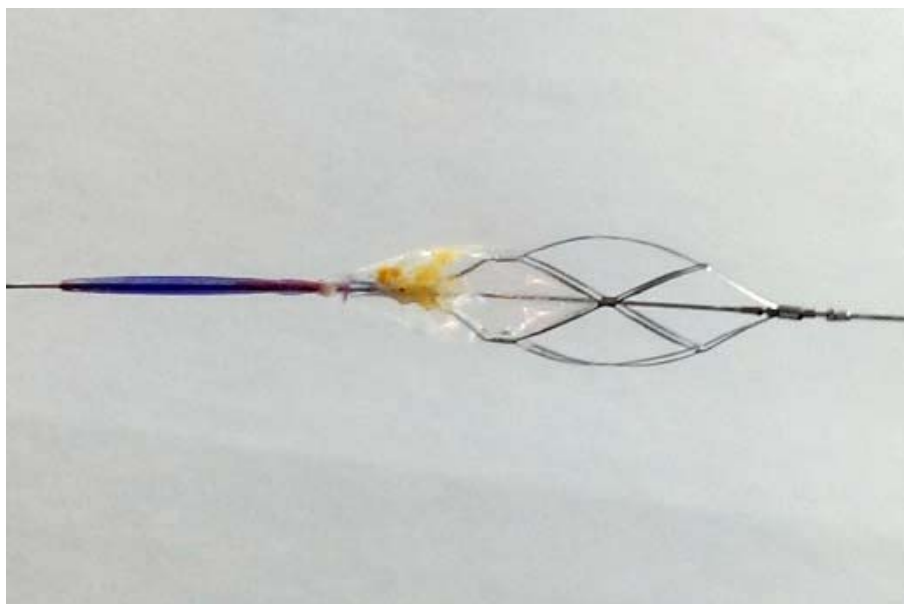


Рис. 1. Фото корзинки дистального противоэмболического защитного устройства AccUNET «Abbott Vascular», извлеченного из артериального русла после операции каротидного стентирования. Видна масса атерогенного дебриса на фильтре

Таким образом, эти данные, с одной стороны, подтверждают необходимость использования устройств противоэмболической защиты при ангиопластике и стентировании в С1-сегменте ВСА во всех наблюдениях, с другой стороны – указывают на необходимость дифференцированного выбора способов противоэмболической защиты.

Так, в случае наличия таких факторов риска использования противоэмболических устройств дистального типа при стенозах в С1-сегменте

ВСА, как протяженный стеноз, «осложненный» субтотальный стеноз, грубые деформации ВСА над зоной стеноза необходимо использование проксимального противоэмболического устройства Mo.Ma Ultra (Medtronic). Проксимальное противоэмболическое устройство Mo.Ma Ultra обеспечивает временное выключение кровотока по ВСА на этапе ангиопластики и стентирования за счет временной окклюзии общей сонной артерии (ОСА) и наружной сонной артерии (НСА). Кровоток по ВСА восстанавливается

после выполнения стентирования и аспирации эмбологенного дебриса из ВСА. Выполнено 10 каротидных стентирований с проксимальной противоэмболической защитой. В двух из этих наблюдений были реканализированы и стентированы хронические окклюзии ВСА. Все операции прошли без осложнений и с хорошим клиническим результатом.

Однако изолированное использование проксимального противоэмболического устройства Mo.Ma Ultra при каротидном стентировании также имеет ряд ограничений. В первую очередь, это группа пациентов с нетолерантностью к выключению кровотока по ВСА.

В нашем центре для группы пациентов с каротидными стенозами в C1-сегменте с наличием факторов риска использования дистальных противоэмболических устройств, как самостоятельного метода противоэмболической защиты, и с нетолерантностью к окклюзии ВСА

была впервые разработана и применена методика противоэмболической защиты с комбинированным использованием устройств проксимального и дистального типов. Риск эмболии в дистальное церебральное русло на этапе проведения дистального противоэмболического устройства нивелировался за счет выключения кровотока по ВСА на этом этапе проксимальным противоэмболическим устройством. После раскрытия корзинки дистального противоэмболического устройства производилась деокклюзия ОСА и НСА, кровотока по ВСА восстанавливался, тем самым устранялся риск развития гемодинамического ишемического повреждения головного мозга (рис. 2–5). Было выполнено 14 операций с использованием такого инновационного способа противоэмболической защиты. Осложнений не было, отмечался хороший клинический результат.



Рис. 2. Каротидная ангиограмма справа (полулобовая проекция): субтотальный стеноз в луковиче внутренней сонной артерии (пациент с разобщением виллизиева круга по переднему полукольцу)

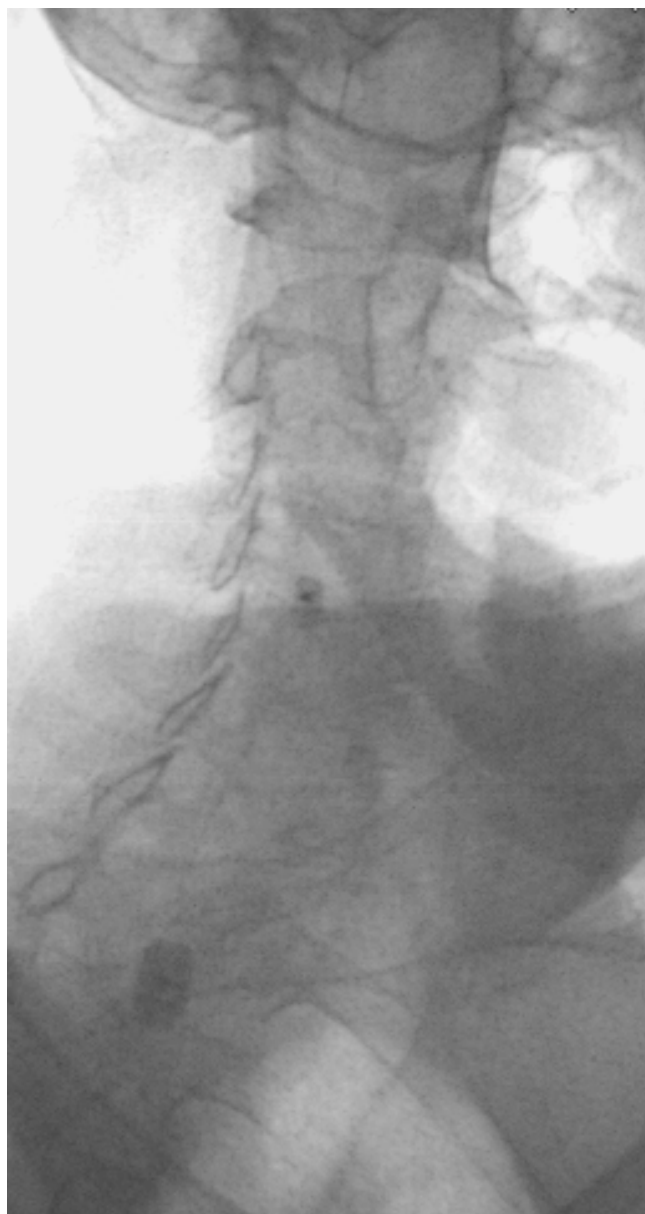


Рис. 3. Интраоперационный флюороскопический снимок. Баллоны проксимальной противэмболической системы Mo.Ma Ultra раскрыты в общей сонной артерии и наружной сонной артерии. Кровоток по внутренней сонной артерии остановлен до момента проведения и раскрытия дистального противэмболического устройства за зону стеноза

В 5 наблюдениях развитие дистальной церебральной эмболии имело место в ходе выполнения ангиопластики и стентирования «высоких» и интракраниальных стенозов в ВСА. Следует отметить, что использование противэмболической защиты при эндоваскулярных операциях на стенозах таких локализаций не является стандартом. Однако в последнее время, учитывая опыт таких осложнений, в 12 наблюдениях с успехом выполнили ангиопластику и стентирование таких стенозов с использованием проксимальной противэмбо-

лической защиты. Использовались как проксимальное противэмболическое устройство с двумя баллонами Mo.Ma Ultra (Medtronic), так и устройство с одним баллоном – Corail (Balt).

В сериях из 164 стентирований стенозов экстракраниальных сегментов позвоночных артерий и 53 стентирований проксимального сегмента подключичной артерии дистальной эмболии не отмечалось. Лишь в двух наблюдениях при стентировании стенозов экстракраниальных сегментов позвоночных артерий использовались дистальные противэмболические устройства. В этих двух

наблюдениях данные УЗ-ангиосканирования указывали на то, что стенозирование артерии было обусловлено рыхлым пристеночным тромбом и, соответственно, риск дистальной эмболии в ходе стентирования был повышенным.

3. Геморрагические осложнения.

Наиболее грозным осложнением в наших наблюдениях был разрыв артерии при ангиопластике и стентировании интракраниального сегмента ВСА. Во всех 3 наблюдениях это закончилось летально.

Следует отметить, что стремление полностью устранить стеноз интракраниального сегмента церебральной артерии повышает риск такого осложнения. Остаточный стеноз 30% и даже 40% вполне допустим. Риск таких осложнений также снижает использование специального нейроинструментария: нейрорасширителей, баллон-катетеров и самораскрывающихся стентов для интракраниальных артерий. Использование коронарных инструментов для интракраниальных стенозов далеко не всегда оптимально.



Рис. 4. Интраоперационный флюороскопический снимок. Баллоны проксимальной противэмболической системы Mo.Ma Ultra сдуты после установки дистального противэмболического устройства. Этап ангиопластики стеноза и имплантации стента проведен с дистальной противэмболической защитой. Контрастируются раскрытый каротидный стент, петля корзинки дистального противэмболического устройства FilterWire «Boston Scientific», метки сдутых баллонов проксимальной противэмболической системы Mo.Ma Ultra



Рис. 5. Каротидная ангиограмма справа послеоперационная (полубоковая проекция): стеноз в луковиче внутренней сонной артерии устранен

У одного из 7 пациентов с выраженным синдромом гиперперфузии отмечалась геморрагическая трансформация в очаг подострого ишемического инсульта через сутки после операции стентирования ВСА в экстракраниальном сегменте.

Синдром гиперперфузии, как показали наши наблюдения, имеет характерный паттерн по данным КТ-перфузиографии головного мозга (рис. 6 и 7). Это позволяет проводить мониторинг гемоперфузии головного мозга и, в перспективе, предупреждать развитие выраженной гиперперфузии.

С другой стороны, мониторинг изменений гемоперфузии головного мозга по данным КТ-перфузиографии головного мозга у больных с мультифокальным окклюзионно-стенотическим

поражением МАГ позволяет выбрать оптимальный интервал между хирургическими этапами, а также избежать ненужных операций и, соответственно, рисков с ними связанных.

Синдром церебральной гиперперфузии не развивался при поэтапном стентировании мультифокальных стенозов магистральных артерий головы и церебральных артерий, спланированном на основании анализа данных церебральной ангиографии и КТ-перфузиографии головного мозга.

Анализ динамики изменений показателей КТ-перфузиографии головного мозга позволял оценить эффективность и «достаточность» проведенного эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотической патологии МАГ и церебральных артерий при мультифокальных поражениях.

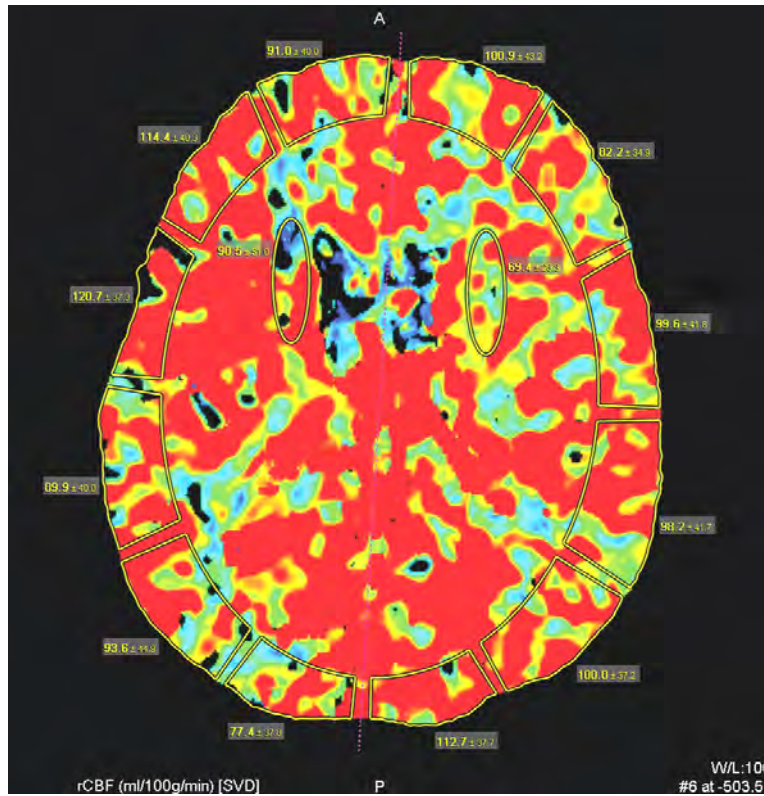


Рис. 6. КТ-перфузиография головного мозга (CBF-карта):
значительное повышение скорости объемного кровотока во всех зонах (ROI – regions of interest)

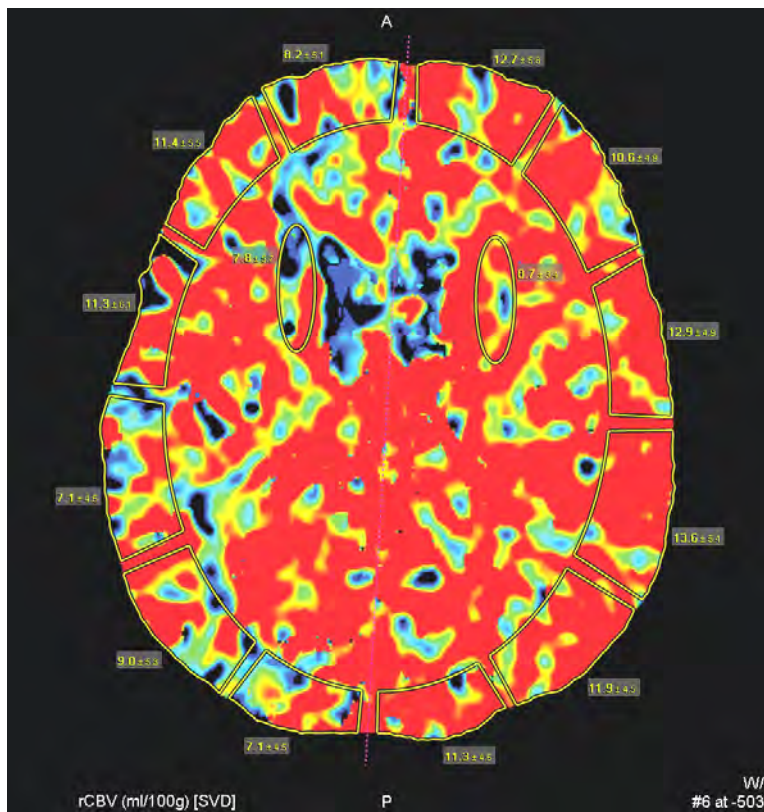


Рис. 7. КТ-перфузиография головного мозга (CBV-карта):
значительное повышение объема кровотока во всех ROI

Клинический пример

Пациент П. с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне на фоне множественных окклюзионно-стенотических поражений МАГ: грубого стеноза правой средней мозговой артерии, окклюзии А3-ветвей левой передней мозговой артерии, грубого стеноза в V1-сегменте левой позвоночной артерии и грубого стеноза в V4-сегменте левой позво-

ночной артерии. В один этап стенозы в левой позвоночной артерии устранены посредством выполнения стентирования с использованием drug-eluting стентов. Сравнение данных КТ-перфузиографии головного мозга до и после операции показало значительное улучшение показателей гемоперфузии головного мозга во всех областях до нормальных и субнормальных (исключая зону инсульта) (рис. 8–9, табл.).

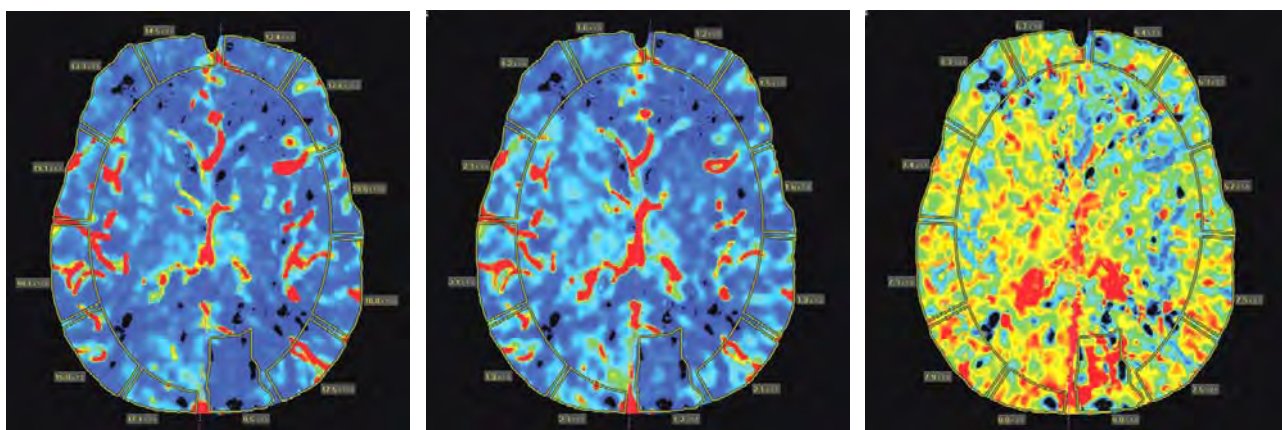


Рис. 8. КТ-перфузиография головного мозга дооперационная: критически измененные показатели CBF, CBV, MTT

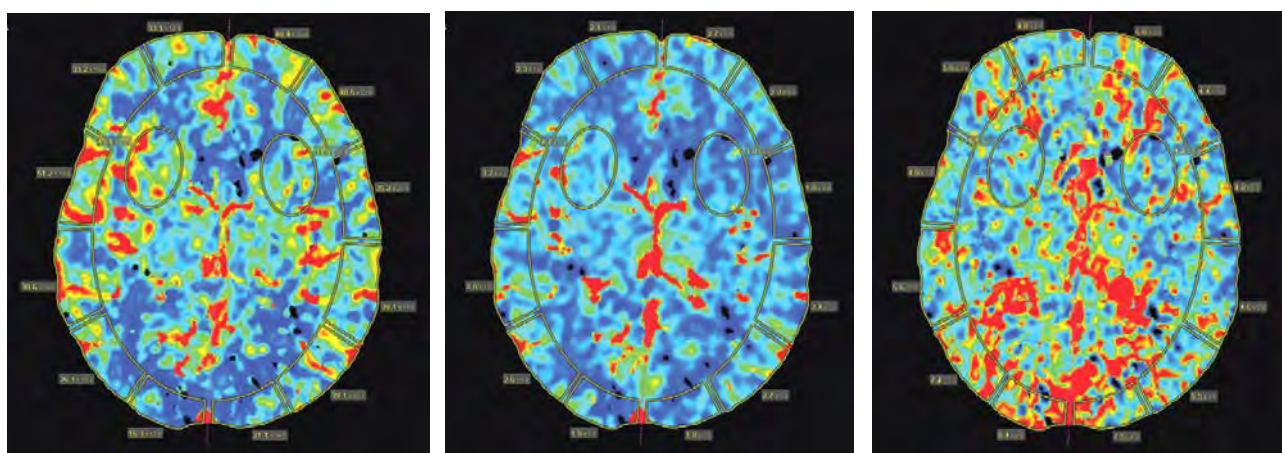


Рис. 9. КТ-перфузиография головного мозга послеоперационная: нормализация показателей CBF, CBV, MTT во всех ROI за исключением зоны инсульта

Динамика изменений показателей КТ-педфузиографии головного мозга до и после выполнения ангиопластики и стентирования стенозов левой позвоночной артерии

ROI	Правое полушарие			Левое полушарие		
	CBF	MTT	CBV	CBF	MTT	CBV
I	14,5–33,1	6,7–4,8	1,6–2,1	12,4–40,4	5,4–5,0	1,2–2,7
II	13,3–33,2	5,2–5,6	1,2–2,3	17,6–40,5	5,3–4,4	1,5–2,3
III	19,1–51,2	7,4–4,0	2,3–3,2	18,8–35,2	5,7–4,2	1,6–1,8
IV	18,1–38,6	7,3–5,6	2,1–2,8	16,0–38,1	7,5–4,5	1,9–2,4
V	15,0–26,1	7,9–7,4	1,9–2,6	17,5–39,1	7,5–5,5	2,1–2,7
VI	17,1–15,3	8,0–8,4	2,3–1,8	8,5–21,1	9,0–7,1	1,2–1,8

ВЫВОДЫ

1. Эндоваскулярные методы в лечении окклюзионно-стенотического поражения магистральных артерий головы являются эффективными и сопряжены с небольшим риском осложнений.

2. Риск осложнений можно минимизировать за счет:

- 1) дифференцированного выбора методов противоэмболической защиты;
- 2) широкого использования церебральных баллон-катетеров и стентов для лечения стенотической патологии интракраниальных артерий;

3) широкого использования устройств, закрывающих место пункции артерии;

4) планирования этапов эндоваскулярного лечения на основании:

- а) клинических данных;
- б) данных о гемоперфузии и напряженности компенсаторных реакций разных зон головного мозга и их динамике после каждого хирургического этапа;
- с) данных о резервах коллатерального кровообращения;
- д) данных о степени выраженности стенозов артерий и их морфологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // *Международ. неврол. журнал* – 2006. – № 3(7). – С. 9-13.

2. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // *Neuro News*. – 2008. – № 3. – С. 76–77.

3. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators / H.J. Barnett, D.W. Taylor, M. Eliasziw [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1415-1425.

4. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or

with mild (0–29%) carotid stenosis // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1235–1243.

5. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273. — P. 1421–1428.

6. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1379–1387.

7. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 445-453.

8. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenting: Results from a prospective registry of 1,300 patients / E. Stabile, L. Salemme, G. Sorropago [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1661-1667.

9. SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients / H.S. Gurm, J.S. Yadav, P. Fayad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – P. 1572-1579.

10. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk

patients / J.S. Yadav, M.H. Wholey, R.E. Kuntz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1493-501.

11. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis / T.G. Brott, R.W. Hobson II, G. Howard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, N 1. – P. 11-23.

12. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian [et al.] // *J. Am. Geriatrics Society.* – 2005. – Vol.53. – P. 695-699.

REFERENCES

1. Voloshin PV, Misthenko TS, Lekomtseva EV. [Analysis of prevalence and incidence of neurological diseases in Ukraine]. *Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal.* 2006;3(7):9–13. Ukrainian.

2. Misthenko TS. [Epidemiology of neurological diseases in Ukraine]. *Neuro News.* 2008;3:76–77. Ukrainian.

3. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1415-25.

4. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.

5. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-28.

6. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379-87.

7. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:445-53.

8. Stabile E, Salemme L, Sorropago G. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenting: Results from a prospective registry of 1,300 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1661-67.

9. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P. SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1572-9.

10. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1493-501.

11. Brott TG, Hobson RW II, Howard G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):11-23.

12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005;53:695-9.

Стаття надійшла до редакції
01.12.2015



УДК 618.33-008.6:616-005.6

Т.О. Лоскутова

РОЗВИТОК УСКЛАДНЕНЬ GESTAЦІЇ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ТРОМБОФІЛІЄЮ

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

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, акушерські та перинатальні ускладнення, поліморфізм генів, антифосфоліпідні антитіла, гомоцистеїн

Key words: pregnancy, pre-eclampsia, obstetric and perinatal complications, gene polymorphism, antiphospholipid antibodies, homocysteine

Реферат. Развитие осложненной гестации у беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией. Лоскутова Т.А. С целью определения влияния приобретенных, наследственных, мультигенных и комбинированных форм тромбофилии на развитие акушерских и перинатальных осложнений при преэклампсии было обследовано 133 женщины во втором и третьем триместрах беременности. 46 беременных с преэклампсией и акушерскими и/или перинатальными осложнениями составили основную группу. Как осложнения рассматривались: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 8,7%, эклампсия – 2,17%, HELLP- синдром – 2,17%, ЗРП – 50,0%, антенатальная гибель плода – 13,04%, дистресс плода во время беременности – 45,65%. Группу сравнения сформировали 87 беременных с преэклампсией, но без вышеперечисленных осложнений. Методом аллель специфической полимеразной цепной реакции проводили определение полиморфизмов в генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбина 20210 G → A, ингибитора активатора плазминогена-1 типа 5G / 4G, фибриногена β 455 G → A, параоксоназы-1 192 Q → R, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C → T и ангиотензиногена 235 M → T. Для определения приобретенных причин тромбофилии изучали уровень антифосфолипидных антител и концентрацию гомоцистеина в плазме крови (ИФА). Было определено, что факторами, которые увеличивают относительный риск развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией, являются: первые роды, появление симптомов преэклампсии в сроке менее 28 недель беременности, преэклампсия тяжелой или средней степени тяжести, длительность преэклампсии более 5 недель. Маркерами предрасположенности к развитию акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией есть такие генотипы: 1691 GA фактора V Leiden - повышает риск в 2,9 раза (95% ДИ 1,94-4,33); 20210 GA протромбина – в 2,36 раза (95% ДИ 1,54-3,6); 20210 AA протромбина – в 3,12 раза (95% ДИ 2,4-4,0), комбинация из трех и более патологических полиморфизмов - в 2,58 раза (95% ДИ 1,64-4,05); патологический уровень АФА – в 1,7 раза (95% ДИ 1,08-2,67); комбинированные тромбофилии - в 1,76 раза (95% ДИ 1,12-2,76); концентрация гомоцистеина более 15 мкмоль / л - в 2,31 раза (95% ДИ 1,5-3,5).

Abstract. Development of complications of gestation in pregnant women with preeclampsia associated with thrombophilia. Loskutova T.O. In order to determine the impact of acquired, inherited, and combined multigenic thrombophilia in the development of obstetric and perinatal complications in preeclampsia, 133 women in the second and third trimesters of pregnancy were examined. 46 pregnant women with pre-eclampsia and obstetric and/or perinatal complications were included in the main group. Placenta abruption – 8.7%, eclampsia – 2.17%, HELLP-syndrome – 2.17%, FGR – 50.0%, antenatal fetal death – 13.04%, fetal distress during pregnancy – 45.65% were considered as complications. 87 pregnant women with preeclampsia, but without above mentioned complications formed group of comparison. The method of allele-specific polymerase chain reaction was performed to determine polymorphisms in the genes of factor V Leiden 1691 G → A, prothrombin 20210 G → A, plasminogen activator inhibitor type-1 5G / 4G, fibrinogen β 455 G → A, paraoxonase-1 192 Q → R, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C → T and angiotensinogen 235 M → T. To determine the causes of acquired thrombophilia antiphospholipid antibody level and concentration of homocysteine in plasma (ELISA) were studied. There were determined factors that increase relative risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women with preeclampsia: first delivery, the onset of symptoms of preeclampsia at term less than 28 weeks of pregnancy, severe or moderately severe forms of preeclampsia, the duration of pre-eclampsia more than 5 weeks. Such genotypes as 1691

GA of Factor V Leiden – increases the risk by in 2.9 times (95% CI 1,94-4,33); prothrombin 20210 GA – by 2.36 times (95% CI: 1,54-3,6); prothrombin 20210 AA – by 3.12 times (95% CI 2,4-4,0) a combination of three or more pathologic polymorphisms – by 2.58 times (95% CI 1,64-4,05); pathological level of AFA – by 1.7 times (95% CI 1,08-2,67); combined thrombophilia – by 1.76 times (95% CI 1,12-2,76); homocysteine concentration of more than 15 $\mu\text{mol/l}$ – by 2.31 times (95% CI 1.5-3.5) are markers of predisposition to the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia

Преєклампсія є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Існує думка, що природа преєклампсії (ПЕ) різна в разі її початку до або після 34 тижня вагітності. Ранній початок ПЕ корелює з високою неонатальною захворюваністю і смертністю, материнськими ускладненнями. Преєклампсія, будучи мультифакторіальним захворюванням, має цілий ряд генів схильності, які залучені у складний процес регулювання різноманітних функцій ендотелію [2,6,7]. Існування генетичної схильності до ендотеліопатії, підвищеного тромбоемболоутворення, артеріальної гіпертензії є причиною порушеної інвазії трофобласта, що призводить до розвитку самого захворювання, а також пов'язаних з ним ускладнень як з боку плода (затримка розвитку плода (ЗРП), дистрес, антенатальна загибель), так і з боку матері (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, HELLP - синдром, еклампсія). У розвинених країнах у 12-18% ПЕ є другою безпосередньою причиною анте- і постнатальної смертності, впливаючи на перинатальну смертність у 20-25% випадках [8]. Преєклампсія за кордоном розподіляється на легку і тяжкого ступеня. У більшості рекомендацій тяжка преєклампсія визначається, коли присутня будь-яка з таких умов: тяжка гіпертензія, тяжка протеїнурія, органна дисфункція [9]. Ранній початок (до 32-34 тижнів вагітності) і захворюваність плода також використовуються як незалежні критерії для визначення тяжкої преєклампсії в деяких частинах світу. Існуючі в Україні настанови щодо ведення вагітних з гіпертензивними розладами не враховують розвиток ускладнень з боку матері та плода як додатковий обтяжуючий фактор, який підвищує тяжкість преєклампсії. Хоча саме розвиток таких ускладнень вимагає перегляду тактики ведення та способу розродження.

Мета дослідження - визначити вплив набутих, генетичних, мультигенних та комбінованих тромбофілій на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень при преєклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 133 жінки в другому і третьому триместрах вагітності. 46 вагітних з преєклампсією та істотними акушерськими й перинатальними ускладненнями склали основну групу

(О). Як ускладнення розглядалися: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 8,7%, еклампсія – 2,17%, HELLP- синдром – 2,17%, ЗРП – 50,0%, антенатальна загибель плода – 13,04 %, дистрес плода під час вагітності – 45,65%. Групу порівняння (П) сформували 87 вагітних з преєклампсією, але без вищеперахованих ускладнень. Гіпертензивні розлади та ступінь тяжкості преєклампсії було діагностовано на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676 [3].

У всіх групах методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі, проводили визначення поліморфізмів у генах фактора V Leiden 1691 G→A, протромбіну 20210 G→A, інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) 5G/4G, фібриногену β 455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R, метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C→T і поліморфізм 235 M→T у гені ангіотензиногену (AGT). Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія). Геномна ДНК виділялась з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» («Літех», Росія).

Визначення сумарних антитіл до кардіоліпіну проводилось за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва «Гранум», м. Харків. Визначення Ig M і Ig G до β 2 глікопротеїну-1, протромбіну й анексину V проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі «Stat-Fax» (США). Визначення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням реактивів «Axis» виробництва «Axis - Shield AS» (Норвегія).

Для оцінки стану плода проводили ультразвукову фетометрію, плацентометрію, виконували кардіотокографію (КТГ). При оцінці показників КТГ використовувалась шкала W.Fisher. Для оцінки стану мікроциркуляції в плодовій частині плаценти виконували доплерометрію

швидкості кровотоку в артерії пуповини. Дослідження проводились відповідно до наказів МОЗ України № 900 від 27.12.2006 та № 782 від 29.12.2005.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ^2 . Для порівняння кількісних – непарний критерій *t*. Для оцінки сили зв'язку між явищами розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (*r*). Для оцінки ризику впливу преєклампсії на розвиток ускладнень розраховували показник відносного ризику (RR – relative risk) із значенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Як значущий брали рівень достовірності $p < 0,05$ [4,5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У О групі преєклампсією легкого ступеня мали 7 (15,22%) жінок, що переважно менше, ніж у групі порівняння (57 (65,52%), $p < 0,001$; OR=0,09; 95% ДІ 0,04-0,25). У групі з ускладненнями преєклампсією середнього або тяжкого ступеня мали 39 (84,78%) жінок, що більше, ніж у групі П – 30 (34,48%) ($p < 0,001$; OR=10,59; 95% ДІ 4,23-26,5, RR=2,46, 95% ДІ 1,79-3,37). Середній строк початку захворювання становив у О групі $29,02 \pm 0,55$ тижня, що в 1,19 разу менше, ніж у групі порівняння $34,45 \pm 0,25$ тижня ($p < 0,001$). Тривалість існування ПЕ в групі з ускладненнями ($4,48 \pm 0,47$ тижня) була більше в 1,7 разу, ніж у П групі ($2,63 \pm 0,18$ тижня, $p < 0,001$). Дебют преєклампсії в термін 28 тижнів гестації або раніше збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 34,04 разу ($p < 0,001$, RR=34,04, 95% ДІ 4,69-247,1), а тривалість існування ПЕ більша ніж 5 тижнів збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 3,57 разу (95% ДІ 1,73-7,38).

Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» і генів, що регулюють рівень артеріального тиску, показав, що хоча частота генетичних поліморфізмів і мутацій генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» і генів, що регулюють рівень артеріального тиску, у вагітних з наявністю і без ускладнень була однаково високою: 100% та 96,5% ($p > 0,05$) відповідно, між цими групами знайдено відмінності у складі та кількості патологічних поліморфізмів. У групі вагітних з преєклампсією та ускладненнями порівняно з групою без ускладнень ($p < 0,05$) встановлено: в 1,62 разу знижено частоту нормального генотипу GG у гені фактора V Leiden 1691 (56,52% проти 91,95%), у 5,13 разу підвищено частоту генотипу GA в гені

фактора V Leiden 1691 (41,3% проти 8,05%); у 4,73 разу – кількість носіїв гетерозиготних форм GA (21,74% проти 4,6%) і знижено, в 1,42 разу, кількість нормальних гомозигот GG (67,39% проти 95,42%) у гені протромбіну 20210; в 1,5 рази знижена частота нормального генотипу CC у гені MTHFR 677 (45,65% проти 68,97%). Аallelні поліморфізми ангіотензиногену II 235 M→T, PAI-1 5G/4G, фібриногену β 455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R однаково часто зустрічались незалежно від наявності ускладнень. Тобто, саме наявність найбільш патогенних поліморфізмів та їх поєднана дія відіграють роль у виникненні ускладнень при ПЕ. Це підтверджується дослідженням M. Kupfermanc et al. (2004), в якому, порівнюючи групу з акушерськими ускладненнями і множинними спадковими та набутими тромбофіліями з групою з такими ж ускладненнями й одиничними тромбофіліями, показано, що в групі з множинними тромбофіліями ускладнення виникають раніше і чинять більш виражений ефект на перинатальні наслідки [6]. Подібні дані містяться і в інших дослідженнях [1, 2]. Існування спадкових форм тромбофілії (мутація протромбіну, фактора V Leiden, MTHFR) є додатковим чинником, що підтримує та посилює знижену перфузію плаценти, внаслідок її тромбування, що на ранніх етапах веде до розвитку дистресу плода, ЗРП, а потім і до ПВНРП, АЗП. Генералізована блокада мікроциркуляції призводить до HELLP-синдрому, еклампсії, поліорганної недостатності [30].

Між несприятливими генотипами (гомозиготні мутації в гені протромбіну 20210 GA, AA, в гені FV Leiden 1691 GA, AA, гомозиготні поліморфізми в гені PAI-1 5G/4G, 4G/4G, у гені FGB 455 GA, AA, монозиготні поліморфізми PON-1 192RR, ANG 235 TT, MTHFR 677 TT мутаціями в гені протромбіну 20210 G→A, фактора V Leiden, MTHFR 677 C→T) розвитком ускладнень, кількісними характеристиками стану плода був визначений кореляційний зв'язок (табл. 2) та встановлено, що найбільше значення для розвитку ускладнень мають поліморфізми FV Leiden 1691 G→A, протромбіну 20210 G→A, MTHFR 677 C→T. Несприятливий вплив патологічних поліморфізмів на розвиток перинатальних ускладнень пояснюємо порушеннями в системі гемостазу: підвищення агрегації, адгезії тромбоцитів, згортаючих властивостей крові, що призводить до порушення мікроциркуляції в матково-плацентарній системі.

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

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
ANG 235 M → T					
	MM	MT	TT	235M	235T
O (n=46)	10 (21,74)	22 (47,83)	14 (30,43)	42 (45,65)	50 (54,35)
II (n=87)	31 (35,63)	34 (39,08)	22 (25,29)	96 (55,17)	78 (44,83)
Протромбін 20210 G → A					
	GG	GA	AA	20210G	20210A
O (n=46)	31 (67,39)*	10 (21,74)*	5 (10,87)*	72 (78,26)*	20 (21,74)*
II (n=87)	83 (95,4)	4 (4,6)	0 (0,0)	170 (97,7)	4 (2,3)
Leiden 1691 G → A					
	GG	GA	AA	1691G	1691A
O (n=46)	26 (56,52)*	19 (41,3)*	1 (2,17)	71 (77,17)*	21 (22,83)*
II (n=87)	80 (91,95)	7 (8,05)	0 (0,0)	160 (91,95)	14 (8,05)
PAI-1 5G/4G					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
O (n=46)	7 (15,22)	30 (65,22)	9 (19,56)	44 (47,83)	48 (52,17)
II (n=87)	22 (25,29)	44 (50,57)	21 (24,14)	88 (50,57)	86 (49,43)
Фібриноген β 455 G → A					
	GG	GA	AA	455G	455A
O (n=46)	16 (34,78)	26 (56,52)	4 (8,7)	58 (63,04)	34 (36,96)
II (n=87)	39 (44,83)	37 (42,53)	11 (12,64)	115 (66,09)	59 (33,91)
MTHFR 677C → T					
	CC	CT	TT	677C	677T
O (n=46)	21 (45,65)*	17 (36,96)	8 (17,39)	59 (64,13)*	33 (35,87)*
II (n=87)	60 (68,97)	19 (21,84)	8 (9,2)	139 (79,89)	35 (20,11)
Параоксоназа 1 192 Q → R					
	QQ	QR	RR=	192Q	192R
O (n=46)	28 (60,87)	13 (28,26)	5 (10,87)	69 (75,0)	23 (25,0)
II (n=87)	41 (47,13)	31 (35,63)	15 (17,24)	113 (64,94)	61 (35,06)

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

Аналіз взаємозв'язків поліморфізмів генів з розвитком ускладнень та характеристиками стану плода (коефіцієнти кореляції Спірмена)

Показники	PON-1 192Q→R	PAI-1 5G/4G	ANG 235 M→T	FGB 455 G→A	протромбін 20210 G→A	MTHFR 677 C→T	FVL 1691 G→A
Розвиток ускладнень (ні-0, так - 1)	-0,134	0,039	0,121	0,06	0,387*	0,225*	0,421*
Маса новонародженого, кг	0,087	-0,011	-0,122	-0,11	-0,469*	-0,185*	-0,405*
Зріст новонародженого, см	0,088	0,002	-0,109	-0,061	-0,452*	-0,131	-0,340*
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., бали	0,043	0,009	-0,019	0,022	-0,273*	-0,076	-0,233*
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., бали	0,027	0,049	-0,01	0,034	-0,346*	-0,08	-0,277*
ІР АП	-0,171	-0,009	0,1	0,252	0,308*	0,22	0,573*
СДС АП	-0,158	-0,105	0,162	0,227	0,307*	0,228	0,372*
Оцінка децелерацій, бали	-0,034	-0,027	-0,261*	-0,106	-0,262*	-0,267*	-0,279*
Сумарна оцінка КТГ, бали	-0,003	-0,123	-0,242*	-0,181	-0,273*	-0,115	-0,240*

Примітка. * - оцінка статистичної значущості коефіцієнта кореляції (p<0,05).

Доведено, що для виникнення ускладнень у вагітних з прееклампсією важливим є існування декількох патологічних генів або поліморфізмів, їх патологічний ефект підсумовується. Три і більше поєднаних поліморфізми здебільшого (в 2,78 разу) визначено за наявності ускладнень (54,3%), ніж у групі без ускладнень – 19,5% (p<0,001).

Встановлено, що генетичними маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією є поліморфізми: 1691 GA за геном фактора V Leiden – підвищує ризик у 2,9 разу (95%ДІ 1,94-4,33); 20210 GA за геном протромбіну – у 2,36 разу (95%ДІ 1,54-3,6), 20210 AA - підвищує ризик у 3,12 разу (95% ДІ 2,4-4,0); комбінація з трьох і більше патологічних поліморфізмів – у 2,58 разу (95%ДІ 1,64-4,05).

Аналізуючи набуті форми тромбофілії, доведено, що для розвитку ускладнень під час ПЕ притаманне (p<0,05) підвищення кількості антигін до протромбіну в 1,64 разу (7,54±0,5 проти 4,61±0,33 Од/мл) та рівня гомоцистеїну в 1,23 разу ((19,41±1,42) мкмоль/л проти (15,72±0,98) мкмоль/л).

Наявність патологічного рівня АФА підвищує ризик розвитку ускладнень під час ПЕ в 1,7 разу (95% ДІ 1,08-2,67), комбінованих тромбофілій – в 1,76 разу (95% ДІ 1,12-2,76), концентрації го-

моцистеїну більше ніж 15 мкмоль/л – у 2,31 разу (95% ДІ 1,5-3,5).

Результати вагітності жінок з ускладненнями при ПЕ відрізнялись від групи порівняння таким (p<0,05): середній строк розродження в 1,1 разу менше (33,5±0,57 проти 36,94±0,22 тижня), кількість передчасних пологів в 2,1 разу більша (71,74% проти 34,48%), кількість пологів у строк менша в 2,28 разу (28,26% проти 64,37%), кількість оперативного розродження більша в 2,2 разу (60,87% проти 27,59%), кількість пологів природним шляхом в 2,08 рази менша (34,78% проти 72,41%), кількість дострокових пологів шляхом кесаревого розтину більша в 6,48 разу (52,17% проти 8,05%). Пологи в О групі, порівняно з П групою, в 3,78 разу частіше були ускладнені дистресом плода (17,39% проти 4,6%, p<0,05) та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (8,7% проти 0,0%, p<0,05).

Середня маса новонароджених у О групі, порівняно з групою П (p<0,05), була в 1,79 разу менша (1647±103,2 проти 2951±71,68 г), зріст новонароджених в 1,18 разу менше (42,5±0,85 проти 50,25±0,41 см), оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині в 1,28 разу менша (5,1±0,32 проти 5,53±0,24 бала), а на 5 хвилині в 1,25 разу менша (6,07±0,36 проти 7,64±0,06 бала). Переважно (в 13,23 разу) в основній групі зареєстровано

недоношеність III ступеня, порівняно з групою П (30,43% проти 2,3%, $p < 0,001$), та недоношеність IV ступеня (19,57% проти 0%, $p < 0,001$). Новонароджені основної групи у зв'язку з їх морфофункціональною незрілістю в 5,4 разу більше потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії та в 4,54 разу частіше на наступному етапі надання медичної допомоги ($p < 0,001$).

Підсумовуючи вищезазначене, слід припустити, що необхідно виділяти два види гіпертензивних розладів під час вагітності: перший – це ПЕ середнього або важкого ступеня, яка рано розпочинається та супроводжується загрозливими для життя матері та дитини ускладненнями, і другий – це легка ПЕ, у пізні терміни вагітності та без супутніх ускладнень. У розвитку цих, різних за терміном і перебігом, видів гіпертензивних розладів лежать різні етіологічні та патофізіологічні зміни. Розвиток ПЕ на фоні існування набутих та спадкових видів ТФ пов'язаний з більш тяжким перебігом, раннім початком та розвитком загрозливих для життя матері та плода ускладнень. Наша думка узгоджується з роботами G. Mello et al (2005) [7].

ВИСНОВКИ

1. Клініко-анамнестичними чинниками, що збільшують відносний ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією є: перші пологи, поява симптомів преєклампсії в терміні менше ніж 28 тижнів вагітності, преєклампсія тяжкого або середнього ступеня тяжкості, тривалість преєклампсії більше ніж 5 тижнів.

2. Маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією є такі генотипи: 1691 GA фактора V Leiden – підвищує ризик у 2,9 разу (95% ДІ 1,94-4,33); 20210 GA протромбіну – в 2,36 разу (95% ДІ 1,54-3,6); 20210 AA протромбіна – в 3,12 разу (95% ДІ 2,4-4,0); комбінація з трьох і більше патологічних поліморфізмів – у 2,58 разу (95% ДІ 1,64-4,05); патологічний рівень АФА – в 1,7 разу (95% ДІ 1,08-2,67); комбіновані тромбофілії – в 1,76 разу (95% ДІ 1,12-2,76); концентрація гомоцистеїну більше ніж 15 мкмоль/л – в 2,31 разу (95% ДІ 1,5-3,5).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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

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

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

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

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

6. Perinatal outcome in women with severe pregnancy complications and multiple thrombophilias / M. Kupferminc, E. Rimon, J. Ascher-Landsberg [et al.] // J. Perinat. Med. – 2004. – Vol. 32, N 3. – P. 225-227.

7. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, case-controlled study / G. Mello, E. Paretti, L. Marozio [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1270-1274.

8. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066-1074.

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

REFERENCES

1. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Definition of genetic predisposition to certain common diseases in pregnancy: guidelines]. SPb.: Izdatelstvo N-L, 2009;68. Russian.

2. Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice]. M.: Triada Kh. 2003;904. Russian.

3. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order from 31.12.2004 N 676]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini; 2004. Ukrainian.

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

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

6. Kupferminc M, Rimon E, Ascher-Landsberg J. Perinatal outcome in women with severe pregnancy

complications and multiple thrombophilias. J. Perinat Med. 2004;32(3):225-7.

7. Mello G, Paretti E, Marozio L. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, case-controlled study. Hypertension. 2005;46:1270-74.

8. Khan KS, Wojdyla D, Say L. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066-74.

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

Стаття надійшла до редакції
08.12.2015



УДК 616-003.8:616.361-002-036:613.25

О.Ю. Філіппова

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine N 2 and occupational disease
Oktjabrskay Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: Filippova-dma@i.ua

Ключові слова: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, біліарний тракт, клініка, діагностика

Key words: steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, biliary tract, clinical findings, diagnostics

Реферат. Клиническая характеристика больных стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. **Филиппова А.Ю.** Неалкогольная жировая болезнь печени сегодня рассматривается в рамках коморбидного течения. Около трети общей популяции страдает стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом, что становится серьезной проблемой XXI века, учитывая растущую распространенность ожирения, которое приводит к накоплению жира в печени. Целью нашего исследования было изучить клинико-функциональные проявления стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. Обследовано 200 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ), из них 100 больных стеатозом печени и 100 с неалкогольным стеатогепатитом. Возраст обследованных от 24 до 73 лет (средний возраст 42,1±2,02 года). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых особ. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) каждая из групп разделена на подгруппы: с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²), с ожирением I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²), с ожирением II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м²). Оценивались основные клинико-биохимические синдромы (болевой, диспептический, астенический, холестатический, цитолитический, мезенхимально-воспалительный, печеночно-клеточной недостаточности). Установлено, что большинство достоверных клинико-функциональных параметров наблюдается уже на первой стадии НАЖБП, на стадии ее стеатоза, с отложения жира в печени, что свидетельствует о том,

что большинство клинических параметров может рассматриваться как ранние маркеры формирования и в дальнейшем прогрессирование стеатоза печени до стадии стеатогепатита у больных НАЖБП в сочетании с ОЖ и сопутствующей патологией БТ. Таким образом, у больных НАЖБП в сочетании с ОЖ и патологией БТ наблюдалась активная клиническая картина заболевания, степень выраженности которой возрастала по мере увеличения ИМТ.

Abstract. Clinical characteristics of patients with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and disorders of the biliary tract, depending on the body mass index. Filippova A.Yu. Nonalcoholic fatty liver disease is now considered as a part of comorbidity pathology. About third part of general population suffers from hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a serious problem of the XXI century, considering the growth of prevalence of obesity, which leads to fat accumulation in the liver. The aim of our study was to investigate the clinical and functional manifestations of hepatic steatosis and NASH in patients with obesity and disorders of the biliary tract (BT), depending on the body mass index. The study involved 200 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) (100 patients with hepatic steatosis and 100 NASH) in combination with obesity and BT disorders. Middle age of those examined was $42,1 \pm 2,02$ years (range from 24 to 73 years). The control group consisted of 30 healthy persons. Each group was divided into subgroups according to body mass index (BMI): overweight (BMI 25-29,9 kg/m²), first degree of obesity (BMI 30-34,9 kg/m²), second degree of obesity (BMI 35-39,9 kg/m²). We evaluated the main clinical and biochemical syndromes (pain, dyspeptic, asthenia, cholestatic, cytolytic, mesenchymal-inflammatory, liver-cell deficiency). It is found, that the most reliable clinical and functional parameters were observed already at the first stage of NAFLD, at the stage of steatosis with fat deposition in the liver. It indicates that the majority of clinical parameters could be considered as early markers of hepatic steatosis formation and its further progression up to the level of steatohepatitis in patients with NAFLD in combination with obesity and BT disorders. Thus, in patients with NAFLD in combination with obesity and BT pathology an active clinical picture of the disease was observed, the severity of which was increasing together with BMI increasing.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, основною ознакою якого є накопичення жиру в гепатоцитах, яке не пов'язане зі зловживанням алкоголем і об'єднує різні клініко-морфологічні зміни в печінці: стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і фіброз з можливим переходом до стадії цирозу печінки [4]. НАЖХП – захворювання, яке тісно асоційоване з ожирінням (ОЖ), особливо абдомінальним та супутньою патологією біліарного тракту (БТ), а також різними метаболічними маркерами ризику, що впливає на захворюваність, прогноз і тривалість життя осіб з ожирінням [5]. При ожирінні поширеність різних клінічних форм НАЖХП значно вище, ніж у загальній популяції, і коливається від 75 до 93% [6, 9]. НАЖХП строго асоціюються з наявністю і ступенем ожиріння [9]. Паралельно зростанню поширеності ожиріння прогресивно збільшується кількість хворих з НАЖХП [5]. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), розповсюдженість жирової дистрофії печінки становить до 16% випадків у пацієнтів з нормальною масою тіла та до 76% – у хворих з ожирінням [7, 11]. Серед хворих з вираженим ожирінням та індексом маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м² поширеність НАЖХП і НАСГ становить відповідно до 91 і 37% [5].

Клінічні прояви НАЖХП мінімальні. У більшості пацієнтів (48-100%) симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні. Специфічних марке-

рів діагностики НАЖХП немає [8]. Частіше НАЖХП діагностується вже після визначення гепатомегалії або виявлення нез'ясовного підвищення трансаміназ. Таким чином, захворювання перебігає безсимптомно у більшості хворих, але при коморбідному перебігу хвороби можлива поява інтенсивної клінічної маніфестації та перебіг із переважанням астеничного, диспепсичного, абдомінально-больового синдромів, холестатичного, гепатомегалії на тлі м'яких та помірних проявів цитолізу, печінкової недостатності та мезенхімального запалення [8]. Водночас, згідно з літературними даними, чіткі клінічні прояви, а також зміни біохімічних показників активності в гепатобіліарній системі відбуваються у пацієнтів як на стадії вираженого стеатозу печінки, так і більшою мірою на стадії НАСГ [5,6].

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні прояви стеатозу печінки і неалкогольний стеатогепатит у хворих з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 200 хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту: хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом, хворі після проведення лапароскопічної холецистектомії та пацієнти з післяхолецистектомічним синдромом, у яких під час сонографічного дослідження або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки жирової хвороби печінки.

Віковий склад обстежених коливався від 28 до 73 років. Середній вік хворих становив $52,56 \pm 0,79$ року. Чоловіків було – 59 (29,5%), жінок – 141 (70,5%). Тривалість захворювання становила від 1 до 20 років. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб (ПЗО). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз НАЖХП та патології БТ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., МКХ-10 та критеріями ВООЗ [2], на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників. НАЖХП діагностували на підставі підвищення рівня печінкових ферментів, даних ультразвукового дослідження печінки (підвищення ехогенності паренхіми, збільшення затухання ехосигналу, згладженість судинного малюнка, гепатомегалія), виключення вірусної інфекції, аутоімунних, спадкових захворювань печінки, впливу гепатотоксичних чинників [4]. Активність НАСГ оцінювалася за рівнем АлАТ: мінімальна при підвищенні АлАТ до 3-х норм, помірна – від 3-х до 5 норм, висока – більше 5 норм.

Всім пацієнтам проводили розширене антропометричне обстеження: натще зважували, вимірювали зріст хворого, визначали об'єм талії (ОТ) і об'єм стегон (ОС). Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовується показник співвідношення ОТ до ОС (ОТ/ОС). Ожиріння вважали абдомінальним, якщо в жінок величина $ОТ/ОС > 0,88$, у чоловіків $> 0,90$ [3, 10]. ІМТ визначали за формулою Кетле: $ІМТ = МТ : (зріст)^2$, де ІМТ – індекс маси тіла, $кг/м^2$, МТ – маса тіла, кг, зріст пацієнта, $м^2$. ІМТ в межах $18,5-24,9 кг/м^2$ оцінювали як нормальний, $25-29,9 кг/м^2$ – як надлишкову масу тіла, $30,0-34,9 кг/м^2$ – як ожиріння I ступеня, $35,0-39,9 кг/м^2$ – ожиріння II ступеня, більше $40,0 кг/м^2$ – ожиріння III ступеня [4].

Для визначення впливу надлишкової маси тіла (НМТ), ожиріння (ОЖ) на клініко-функціональний перебіг НАЖХП пацієнтів розподілили на групи залежно від наявності неалкогольного стеатозу печінки (НАСП-1) чи неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ-2), потім кожну з груп розподілили на підгрупи залежно від ІМТ: НМТ (ІМТ $25-29,9 кг/м^2$), з ОЖ I ступеня (ІМТ $30-34,9 кг/м^2$) та ОЖ II ступеня (ІМТ $35-39,9 кг/м^2$).

З метою об'єктивізації суб'єктивних і об'єктивних проявів захворювання в обстежених пацієнтів нами була використана оцінка клінічних ознак за 3-х бальною шкалою:

- 0 – відсутність ознак клінічного синдрому;
- 1 – прояви клінічного синдрому мінімальні та проявляються не систематично;
- 2 – ознаки клінічного синдрому постійні, виражені помірно;
- 3 – ознаки клінічного синдрому постійні, виражені, знижують якість життя та працездатність.

Оцінку функціональної здатності печінки проводили рутинними методами за показниками білкового обміну (вміст у крові загального білка, альбумінів, глобулінів та їх фракцій, тимолової проби), наявністю холестатичного (рівень білірубину загального, лужної фосфатази (ЛФ), патологічного Х-ліпопротеїну (Х-ЛП) та цитолітичного (активність амінотрансфераз – аспаратамінотрансферази (АсАТ) й аланінамінотрансферази (АлАТ) синдромів [1].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Для порівняння статистичних характеристик у всіх підгрупах використовували множинне порівняння середніх показників за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні параметри у хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням характеризувалися такими змінами (табл. 1). Аналізуючи клінічні показники, відзначено, що найбільш виражений астеничний синдром був у пацієнтів з ІМТ $35-39,9 кг/м^2$ (ІМТ-3.1) – 24 (77,4%), у середньому $1,55 \pm 0,20$, $p < 0,05$ по відношенню до інших груп. Аналогічні дані було зафіксовано стосовно диспептичного синдрому. Диспептичний синдром спостерігався у 29 (93,5%) хворих з ІМТ-3.1, у середньому $1,42 \pm 0,13$, проти 29 (76,3%) пацієнтів (середній ступінь вираженості $1,32 \pm 0,14$) з ІМТ-2.1 ($p < 0,05$) та 19 (61,3%) хворих з ІМТ-1.1, у середньому $0,81 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

Абдомінально-больовий синдром було зафіксовано практично в усіх групах спостереження, але ступінь вираженості болю суттєво залежав від ступеня ожиріння ($p_n < 0,001$). Він був найбільшим у пацієнтів з ІМТ-3.1 і дорівнював $2,13 \pm 0,10$ проти $1,52 \pm 0,11$ у хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,001$). Клінічні явища холестатичного синдрому спостерігалися в поодиноких випадках з однаковою частотою в усіх групах спостереження.

**Розподіл основних клінічних синдромів у хворих на НАСП
у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ**

Синдроми	НАСП - 1, n=100			між групами	
	ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²) n=31		
Астенічний	абс. (%)	7 (22,6%)	17 (44,7%)*	24 (77,4%)*#	$p_{\chi^2} < 0,001$
	M±m (Me)	0,39±0,14 (0)	0,89±0,14 (0)*	1,55±0,20 (2,0)*#	$p_n < 0,001$
Диспептичний	абс. (%)	19 (61,3%)	29 (76,3%)*	29 (93,5%)*#	$p_{\chi^2} = 0,010$
	M±m (Me)	0,81±0,14 (1,0)	1,32±0,14 (1,0)*	1,42±0,13 (1,0)*	$p_n = 0,005$
Абдомінально- больовий	абс. (%)	30 (96,8%)	37 (97,4%)	31 (100%)	$p_{\chi^2} = 0,623$
	M±m (Me)	1,52±0,11 (2,0)	2,03±0,11 (2,0)*	2,13±0,10 (2,0)*	$p_n < 0,001$
Холестатичний	абс. (%)	8 (25,8%)	8 (21,1%)	8 (25,8%)	$p_{\chi^2} = 0,864$
	M±m (Me)	0,26±0,08 (0)	0,21±0,07 (0)	0,26±0,08 (0)	$p_n = 0,866$

П р и м і т к и : p_{χ^2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 (Крускала-Уоліса); * – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

При оцінці клінічних синдромів у хворих з НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією БТ були виявлені виражені клінічні прояви захворювання. Дослідження клінічних даних у пацієнтів з НАСП з надмірною масою тіла та ожирінням показали, що по мірі збільшення ІМТ спостерігається більш виражена клінічна картина хвороби (табл. 2).

Встановлено, що в клінічному плані прояви астенічного синдрому превалювали у хворих з ІМТ-3.2 – 23 (100%) по відношенню до пацієнтів з ІМТ-1.2 та ІМТ-2.2, у яких прояви астенії були характерні лише для 14 (35,0%) і 26 (70,3%) хворих відповідно ($p_{\chi^2} < 0,001$). Середній ступінь вираженості астенічного синдрому також був найбільшим у хворих з ІМТ-3.2 і дорівнював 2,74±0,11, проти 0,85±0,19 у хворих з ІМТ-1.2 ($p < 0,001$) та 1,86±0,22 у пацієнтів з ІМТ-2.2 ($p < 0,001$).

Диспептичний синдром був характерним для усіх пацієнтів з ІМТ-3.2 – 23 (100%), з середнім ступенем 2,26±0,14 по відношенню до ІМТ-1.2 зі ступенем 1,43±0,18 ($p < 0,05$). Подібні прояви диспептичного синдрому відзначалися також у 31 (83,8%) хворого з ІМТ-2.2 та середнім ступенем 1,97±0,18, $p < 0,05$ по відношенню до ІМТ-1.2.

При обстеженні хворих, які були під наглядом, встановлено наявність абдомінально-больового синдрому у 23 (100%) з ІМТ-3.2 та у 37 (100%) з ІМТ-2.2. Середній ступінь вираже-

ності синдрому становив 2,83±0,08 та 2,81±0,08 відповідно, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищувало середній показник у хворих з ІМТ-1.2 (2,20±0,16).

Явища холестатичного синдрому превалювали лише у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 19 (82,6%), $p < 0,05$ по відношенню до ІМТ-2.2 – у 16 (43,2%) та ІМТ-1.2 – у 10 (25,0%) хворих. Відповідно ступінь вираженості холестази був найбільшим при ІМТ-3.2 і дорівнював 0,83±0,11 проти 0,43±0,08 при ІМТ-2.2 та 0,25±0,07 при ІМТ-1.2 ($p < 0,05$).

Прояви мезенхімально-запального синдрому також суттєво залежали від ступеня ожиріння ($p < 0,001$ за критеріями χ^2 і Крускала-Уоліса). Найбільш вираженими вони були у групі з ІМТ-3.2 і спостерігалися у 20 (87,0%) проти 23 (62,2%) хворих з ІМТ-2.2 ($p < 0,05$) та 12 (30,0%) хворих з ІМТ-1.2 ($p < 0,01$). Середній ступінь вираженості синдрому також був найбільшим у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 0,87±0,07 по відношенню до груп хворих з ІМТ-2.2 – 0,62±0,08 ($p < 0,05$) та ІМТ-1.2 – 0,30±0,07 ($p < 0,001$). У процесі дослідження було також встановлено, що аналогічні дані були характерні і для синдрому печінково-клітинної недостатності. Синдром спостерігався у 21 (91,3%) з ІМТ-3.2 проти 25 (67,6%) з ІМТ-2.2 ($p < 0,05$) та лише у 14 (35,0%) пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p < 0,01$). Середній ступінь печінково-клітинної недостатності дорівнював

0,91±0,06 при ІМТ-3.2 та 0,68±0,08 при ІМТ-2.2 (p<0,05) і найменші прояви середнього ступеня вираженості синдрому було зафіксовано у

хворих з ІМТ-1.2 – 0,35±0,08 (p<0,001 і p<0,01 порівняно з ІМТ-3.2 та ІМТ-2.2 відповідно).

Таблиця 2

Розподіл основних клінічних та біохімічних синдромів у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ

Синдроми	НАСГ - 2, n=100			Між групами	
	ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²) n=23		
Астенічний	абс. (%)	14 (35,0%)	26 (70,3%)*	23 (100%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,85±0,19 (0)	1,86±0,22 (3,0)*	2,74±0,11 (3,0)*#	p _n <0,001
Диспептичний	абс. (%)	26 (65,0%)	31 (83,8%)	23 (100%)*	p _{χ2} =0,013
	M±m (Me)	1,43±0,18 (2,0)	1,97±0,18 (2,0)*	2,26±0,14 (2,0)*	p _n =0,006
Абдомінально-больовий	абс. (%)	34 (85,0%)	37 (100%)*	23 (100%)	p _{χ2} =0,008
	M±m (Me)	2,20±0,16 (2,5)	2,81±0,08 (3,0)*	2,83±0,08 (3,0)*	p _n =0,001
Холестатичний	абс. (%)	10 (25,0%)	16 (43,2%)	19 (82,6%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,25±0,07 (0)	0,43±0,08 (0)	0,83±0,11 (1,0)*#	p _n <0,001
Мезенхімально-запальний	абс. (%)	12 (30,0%)	23 (62,2%)*	20 (87,0%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,30±0,07 (0)	0,62±0,08 (1,0)*	0,87±0,07 (1,0)*#	p _n <0,001
Печінково-клітинна недостатність	абс. (%)	14 (35,0%)	25 (67,6%)*	21 (91,3%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,35±0,08 (0)	0,68±0,08 (1,0)*	0,91±0,06 (1,0)*#	p _n <0,001

Примітки: p_{χ2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ² (Крускала-Уоліса); * – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Аналізуючи клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, важливо відзначити вираженість об'єктивних ознак по мірі зростання ІМТ. Причому ряд показників демонстрували прогресію залежно від ступеня ожиріння, досягаючи максимальних середніх значень у хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² та 35-39,9 кг/м² (табл. 3). Як наведено у таблиці 3, болючість при пальпації в правому підребер'ї була характерною майже для всіх хворих з ІМТ-2.1- 35 (92,1%) та ІМТ-3.1 – 30 (96,8%) та лише для 24 (77,4%) пацієнтів з ІМТ-1.1 (p_{χ2}=0,038). Середній ступінь вираженості болю був найвищим у хворих з ІМТ-3.1 та дорівнював 2,06±0,13 проти 1,32±0,16 в групі з ІМТ-1.1 (p<0,05).

Болючість при пальпації в лівому підребер'ї також була характерною для більшої частини

хворих з ІМТ-3.1 – 19 (61,3%), у середньому 1,23±0,20, та для третини хворих на НАСП з ІМТ 30-34,9кг/м² – 12 (31,6%), у середньому 0,45±0,12 (p<0,05 між групами). У пацієнтів з ІМТ-1.1 болючість при пальпації в лівому підребер'ї була зафіксована лише у 3 (9,7%) клінічних випадках (p<0,001 і p<0,05 порівняно з ІМТ-3.1 та ІМТ-2.1 відповідно). Аналогічні дані між групами спостереження були отримані стосовно болючості при пальпації в епігастрію, яка превалювала у групі з ІМТ-3.1 у більшій частини хворих – 25 (80,6%) проти 16 (42,1%) з ІМТ-2.1, p<0,001 та 6 (19,4%) з ІМТ-1.1 (p<0,001 і p<0,05 порівняно з ІМТ-3.1 та ІМТ-2.1 відповідно). Вираженість болю в епігастрію у хворих на НАСП також вірогідно залежала від ступеня ожиріння (p_n<0,001). Болючість при пальпації кишечника спостерігалася в поодиноких випадках у групах хворих з ІМТ-2.1 у 2 (5,3%) та ІМТ-3.1 у 3 (9,7%).

**Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСП
у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ**

Дані об'єктивного огляду		НАСП - 1, n=100			Між групами
		ІМТ-1.1 (25-29,9 кг/м ²) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 кг/м ²) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 кг/м ²) n=31	
Болючість при пальпації в правому підребер'ї	абс. (%)	24 (77,4%)	35 (92,1%)	30 (96,8%)*	$p_{\chi^2}=0,038$
	M±m (Me)	1,32±0,16 (1,0)	1,74±0,13 (2,0)	2,06±0,13 (2,0)*	$p_n=0,003$
Болючість при пальпації в лівому підребер'ї	абс. (%)	3 (9,7%)	12 (31,6%)*	19 (61,3%)*#	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,19±0,11 (0)	0,45±0,12 (0)*	1,23±0,20 (2)*#	$p_n<0,001$
Болючість при пальпації в епігастрію	абс. (%)	6 (19,4%)	16 (42,1%)*	25 (80,6%)*#	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,29±0,12 (0)	0,66±0,14 (0)*	1,39±0,16 (2,0)*#	$p_n<0,001$
Болючість при пальпації кишечнику	абс. (%)	–	2 (5,3%)	3 (9,7%)	$p_{\chi^2}=0,216$
	M±m (Me)	–	0,05±0,04 (0)	0,23±0,14 (0)	$p_n=0,211$
Збільшення печінки	абс. (%)	6 (19,4%)	22 (57,9%)*	21 (67,7%)*	$p_{\chi^2}<0,001$
	M±m (Me)	0,19±0,07 (0)	0,58±0,08 (1,0)*	0,68±0,09 (1,0)*	$p_n<0,001$

Примітки: p_{χ^2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 (Крускала-Уоліса); * – $p<0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – $p<0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Як свідчать дані таблиці 3, гепатомегалія була більш характерною для хворих з ІМТ-2.1 – 22 (57,9%) та ІМТ-3.1 – 21 (67,7%), проти 6 (19,4%) випадків у пацієнтів з ІМТ-1.1 ($p_{\chi^2}<0,001$).

Аналогічне заключення можна зробити при аналізі об'єктивної клінічної симптоматики у хворих на НАСГ (табл. 4). Дійсно, в цей період захворювання була зафіксована виражена болючість у правому підребер'ї у всіх хворих з ІМТ-3.2 – у 23 (100%) та у 33 (89,2%) з ІМТ-2.2, $p<0,001$ і $p<0,01$ по відношенню до 25 (62,5%) хворих з ІМТ-1.2. Середній ступінь вираженості болю сягав максимальних значень також у пацієнтів з ІМТ-3.2 – 2,70±0,10 та ІМТ-2.2 – 2,43±0,16 і був вірогідно нижче показників у хворих з ІМТ-1.2 – 1,60±0,21 ($p<0,01$).

Болючість при пальпації в лівому підребер'ї була найбільш поширеною і вираженою у хворих на НАСГ з ІМТ 35-39,9 кг/м² (ІМТ-3.2) – 21 (91,3%), у середньому 2,13±0,18, $p<0,05$ по відношенню до 17 (45,9%) пацієнтів з ІМТ-2.2 (у середньому 1,30±0,24).

У групі хворих з ІМТ-1.2 болючість у лівому підребер'ї відзначалась лише в 5 (12,5%) випадках ($p<0,001$ порівняно з іншими групами). Зона епігастрію була болючою у більшості пацієнтів з

ІМТ-3.2 – 20 (87,0%), у половини хворих з ІМТ-2.2 – 19 (51,4%), і лише у 4 (10,0%) пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p_{\chi^2}<0,001$). Болючість при пальпації кишечника спостерігалася в поодиноких випадках в усіх групах спостереження.

При об'єктивному обстеженні явища гепатомегалії зафіксовано у 18 (78,3%) хворих на НАСГ з ІМТ-3.2, у 23 (62,2%) хворих з ІМТ-2.2 та в 10 (25,0%) з ІМТ-1.2 ($p_{\chi^2}<0,001$). Вираженість симптому за оціночною шкалою в усіх випадках його реєстрації відповідала одному балу.

Всі визначені клінічні суб'єктивні та об'єктивні параметри свідчать про стан загострення патологічного процесу в печінці та БТ. Таким чином, отримані дані дозволили вважати, що у хворих на НАЖХП, яка сполучена з ОЖ і патологією БТ, зберігаються чіткі клінічні ознаки активності патологічного процесу в паренхімі печінки та БТ.

При вивченні функціональних проб печінки до початку лікування було встановлено, що в усіх групах обстежених відмічались деякі зсуви з боку біохімічних показників, які характеризували стан печінки, однак більш значні зміни було зафіксовано при зростанні ІМТ, як це видно з таблиці 5.

Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ

Дані об'єктивного огляду		НАСГ - 2, n=100			Між групами
		ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 (35-39,9 кг/м ²) n=23	
Болочість при пальпації в правому підребер'ї	абс. (%)	25 (62,5%)	33 (89,2%)*	23 (100%)*	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	1,60±0,21 (2,0)	2,43±0,16 (3,0)*	2,70±0,10 (3,0)*	p _n =0,001
Болочість при пальпації в лівому підребер'ї	абс. (%)	5 (12,5%)	17 (45,9%)*	21 (91,3%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,33±0,14 (0)	1,30±0,24 (1,0)*	2,13±0,18 (2,0)*#	p _n <0,001
Болочість при пальпації в епігастрію	абс. (%)	4 (10,0%)	19 (51,4%)*	20 (87,0%)*#	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,30±0,14 (0)	1,24±0,21 (1,0)*	2,04±0,20 (2,0)*#	p _n <0,001
Болочість при пальпації кишечника	абс. (%)	4 (10,0%)	2 (5,4%)	2 (8,7%)	p _{χ2} =0,752
	M±m (Me)	0,28±0,13 (0)	0,16±0,11 (0)	0,26±0,18 (0)	p _n =0,766
Збільшення печінки	абс. (%)	10 (25,0%)	23 (62,2%)*	18 (78,3%)*	p _{χ2} <0,001
	M±m (Me)	0,25±0,07 (0)	0,62±0,08 (1,0)*	0,78±0,09 (1,0)*	p _n <0,001

П р и м і т к и : p_{χ2} (p_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ² (Крускала-Уоліса); * – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

Дійсно, в групах хворих з НАСП мало місце вірогідне підвищення вмісту лужної фосфатази до 1,40±0,13 ммоль/год×л у пацієнтів з ІМТ-3.1 по відношенню до хворих з ІМТ-2.1, у яких рівень ЛФ становив 1,06±0,08 ммоль/год×л (p<0,05) та пацієнтів з ІМТ-1.1 та рівнем ЛФ – 0,77±0,03 ммоль/год×л (p_F<0,001) на тлі практично нормальних показників білірубину загального, АлАТ, АсАТ в усіх групах спостереження. Аналогічні дані отримано стосовно рівня жовчних кислот, який становив 0,306±0,012 ммоль/л у групі хворих з ІМТ-3.1 по відношенню до групи з ІМТ-2.1 – 0,267±0,009 ммоль/л (p<0,05) та ІМТ-1.1 – 0,240±0,011 ммоль/л (p_F<0,001). Рівень патологічного Х-ЛП також був найвищим у групі хворих з ІМТ-3.1 (4,31±0,30 од./мл) і вірогідно перевищував показник у пацієнтів з ІМТ-1.1 – 3,15±0,23 од./мл (p<0,01). Подібні дані отримано по показниках тимолової проби з її найвищими значеннями у хворих з ІМТ-3.1 – 4,76±0,26 у.о. і найменшими – у хворих з ІМТ-1.1 – 3,35±0,27 у.о. (p<0,001). Рівні загального білка, альбумінів та глобулінів статистично не відрізнялись між групами спостереження, але деякі вірогідні показники спостерігалися по фракційним співвідношенням глобулінів. Як наведено у таблиці 5,

рівні α₁, α₂, β, γ-глобулінів у хворих з ІМТ-3.1 перевищували відповідні середні показники пацієнтів з ІМТ-1.1 з p<0,05.

Аналізуючи функціональні показники хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ були зафіксовані вірогідні розбіжності показників АлАт у хворих з ІМТ-3.2 (1,97±0,27 ммоль/год×л) по відношенню до групи з ІМТ-1.2 – 1,33±0,21 ммоль/год×л (p<0,05) (табл. 6). Рівень АсАт також був вірогідно вищим у пацієнтів з ІМТ-3.2 (0,85±0,08 ммоль/год×л) як по відношенню до показників хворих з ІМТ-2.2 – 0,64±0,06 ммоль/год×л (p<0,05), так і порівняно з групою ІМТ-1.2 – 0,56±0,05 ммоль/год×л (p<0,01).

Аналогічні показники отримано стосовно рівня жовчних кислот, який дорівнював 0,359±0,009 ммоль/л у пацієнтів з ІМТ-3.2 по відношенню до груп з ІМТ-2.2 – 0,326±0,011 ммоль/л та ІМТ-1.2 – 0,296±0,011 ммоль/л (p_F<0,001). Рівень патологічного Х-ЛП також був найбільшим у групі хворих з ІМТ-3.2 – 4,13±0,33 од./мл порівняно з ІМТ-1.2 – 3,34±0,21 од./мл (p<0,05). Порівняння показників глобулінів та їх фракційного складу залежно від ІМТ продемонструвало вірогідні відмінності. Так, найвищі показники глобулінів, а також рівень α₁, α₂, β-глобулінів

був більшим у хворих з ІМТ-3.2 по відношенню до пацієнтів з ІМТ-1.2 ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ відзначались під-

вищені рівні загальної концентрації глобулінів та їх фракцій α_2 і γ порівняно з групою пацієнтів з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Показники біохімічного дослідження крові хворих на НАСП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від ІМТ, $M \pm m$

Показники	ПЗО, n=20	НАСП - 1, n=100			
		ІМТ-1.1 (25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) n=31	r_F між групами
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,11±0,74	12,87±0,97*	13,51±1,07*	11,67±0,61*	0,370
АлАТ, ммоль/год×л	0,37±0,02	0,52±0,13*	0,52±0,09*	0,44±0,03*	0,807
АсАТ, ммоль/год×л	0,17±0,02	0,19±0,03*	0,22±0,02*	0,20±0,03*	0,776
ЛФ, ммоль/год×л	0,68±0,02	0,77±0,03	1,06±0,08#	1,40±0,13#"	<0,001
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,185±0,006	0,240±0,011	0,267±0,009#	0,306±0,012#"	<0,001
Х-ЛП, од./мл	2,55±0,14	3,15±0,23	3,61±0,31	4,31±0,30#	0,026
Тимолова проба, у.о.	2,69±0,22	3,35±0,27*	4,09±0,27	4,76±0,26#	0,002
Загальний білок, г/л	79,5±1,0	71,5±1,2	70,3±1,1	69,0±1,2	0,341
Альбуміни, %	58,1±0,7	53,6±1,3	51,8±0,9	51,2±1,2	0,289
Глобуліни, %	37,4±0,5	43,9±0,8	45,4±0,7	46,5±0,8#	0,051
α_1 , %	4,39±0,12	5,10±0,14	5,47±0,16	5,69±0,15#	0,033
α_2 , %	7,01±0,10	7,45±0,14	8,35±0,18#	8,95±0,21#"	<0,001
β , %	10,28±0,14	11,00±0,21	11,49±0,20	12,13±0,34#	0,012
γ , %	15,63±0,23	19,43±0,20	19,91±0,29	20,95±0,23 #"	<0,001

Примітки: r_F – рівень значущості відмінностей показників між групами з НАСП в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; * – $p > 0,05$ порівняно з групою ПЗО, в усіх інших випадках – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО; # – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; " – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Таким чином, у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту продемонстрована наявність активної клінічної картини захворювання, яка залежала від індексу маси тіла, що, ймовірно, є свідченням того, що деякі клініко-функціональні параметри можуть виступати в якості предикторів тяжкості та прогресування НАЖХП.

Згідно з літературними даними, чіткі клінічні прояви, а також зміни біохімічних показників активності в гепатобіліарній системі відбуваються у пацієнтів як на стадії вираженого

стеатозу печінки, так і більшою мірою на стадії НАСГ [5, 8]. У нашому дослідженні показано, що більшість вірогідних клініко-функціональних параметрів спостерігається вже на першій стадії жирової хвороби печінки, на стадії її стеатозу, з відкладання жиру в печінці, що свідчить про те, що більшість клінічних параметрів може розглядатися як ранні маркери формування та в подальшому прогресування стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту.

Показники біохімічного дослідження крові хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, М±m

Показники	ПЗО, n=20	НАСГ - 2, n=100			r _F між групами
		ІМТ-1.2 (25-29,9 кг/м ²) n=40	ІМТ-2.2 (30-34,9 кг/м ²) n=37	ІМТ-3.2 35-39,9 кг/м ²) n=23	
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,11±0,74	16,80±1,97*	14,19±1,14*	16,06±2,45*	0,546
АлАТ, ммоль/год×л	0,37±0,02	1,33±0,21	1,58±0,20	1,97±0,27#	0,166
АсАТ, ммоль/год×л	0,17±0,02	0,56±0,05	0,64±0,06	0,85±0,08##	0,008
ЛФ, ммоль/год×л	0,68±0,02	1,22±0,13	1,46±0,25	1,72±0,29	0,302
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,185±0,006	0,296±0,011	0,326±0,011	0,359±0,009##	0,001
Х-ЛП, од./мл	2,55±0,14	3,34±0,21	3,82±0,30	4,13±0,33#	0,139
Тимолова проба, у.о.	2,69±0,22	5,60±0,33	6,04±0,30	6,21±0,35	0,407
Загальний білок, г/л	79,5±1,0	68,8±1,4	67,7±1,3	66,4±1,9	0,559
Альбуміни, %	58,1±0,7	49,9±1,1	48,4±0,9	48,2±1,4	0,481
Глобуліни, %	37,4±0,5	46,0±0,9	49,0±0,8#	51,8±1,2#	0,001
α ₁ , %	4,39±0,12	5,98±0,27	6,39±0,24	7,30±0,46#	0,019
α ₂ , %	7,01±0,10	8,94±0,29	9,83±0,29#	10,60±0,40#	0,002
β, %	10,28±0,14	12,13±0,28	12,72±0,26	13,63±0,28 ##	0,003
γ, %	15,63±0,23	20,38±0,31	21,27±0,32#	21,28±0,56	0,131

Примітки: r_F – рівень значущості відмінностей показників між групами з НАСГ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; * – p>0,05 порівняно з групою ПЗО, в усіх інших випадках – p<0,05 порівняно з групою ПЗО; # – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м²; ## – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м².

ВИСНОВКИ

1. Підвищення ІМТ у хворих з НАСП та НАСГ у поєднанні з ОЖ та патологією БТ асоціювалось з наявністю більш активної клінічної картини захворювання з превалюванням астеничного, диспептичного синдромів при ІМТ 35-39,9 кг/м² та мезенхімально-запального і печінково-клітинної недостатності у хворих з НАСГ при ІМТ 30-34,9 кг/м² і 35-39,9 кг/м².

2. Ступінь вираженості абдомінально-больового синдрому був найвищим у групі НАСП і дорівнював 2,03±0,11 при ІМТ 30-34,9 кг/м² та 2,13±0,10 при ІМТ 35-39,9 кг/м² (рн<0,001). У групі НАСГ цей ступінь був ще вище – 2,81±0,08 при ІМТ 30-34,9 кг/м² та 2,83±0,08 при ІМТ 35-39,9 кг/м² (рн=0,001).

4. Клінічні ознаки захворювання при об'єктивному огляді хворих на НАСП та НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від ІМТ, мали більшу вираженість показників по мірі зростання ІМТ. Ряд показників демонстрували прогресію залежно від ступеня ожиріння, досягаючи максимальних середніх значень у хворих з ІМТ 30-34,9 кг/м² та 35-39,9 кг/м².

5. При вивченні функціональних проб печінки до початку лікування було встановлено, що в усіх групах обстежених відмічались деякі зсуви з боку біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, жовчні кислоти, Х-ЛП, тимолова проба, фракційний склад глобулінів), які характеризували стан печінки, однак більш значні зміни цих показників було зафіксовано при зростанні ІМТ.

6. Встановлено, що більшість клінічних параметрів може розглядатися як ранні маркери формування та в подальшому прогресування

стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 96с.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія: Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. – Київ, 2005.
3. Протокол надання медичної допомоги хворим на ожиріння (Затверджено Вченою радою Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України від 5.09.2011р., протокол № 124).
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит»: Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826. – Київ, 2014.
5. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto, C. Day [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 2. – P. 372-384.
6. Diagnosis and therapy of chronic liver and biliary diseases / J. Rasenack // Universitätsklinikum Freiburg (Germany), Publisher dr.Falk pharma GmbH, 2013. – P.1-56.

7. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in highfat diet-induced obese C57BL/6J mice / J. Lee, S.W. Hong, S.W. Chae [et.al.] // PloS One. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 63-72.
8. Filippova A. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease in patients suffering from biliary tract pathology and obesity: clinical and functional aspects / A. Filippova // Modern Science Moderni Věda. – 2015. – N 4. – P. 134-149.
9. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti, A. Castiglione [et.al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1387-1391.
10. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – P. 1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
11. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, E. Jackvony [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 121-129.

REFERENCES

1. Kamyshnikov VS. [Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases] Moscow: MEDpress-inform 2-e izd; 2014. Russian.
2. [Order of HM of Ukraine from 13.06.2005 N 271. On approval of the protocols of medical care to patients in specialty Gastroenterology]. Kiev; 2005. Ukrainian.
3. [Protocols of care for patients with obesity (Approved by the Academic Council Ukrainian Research Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues HM of Ukraine from 5.09.2011, Protocols N 124]. Ukrainian.
4. [Order of HM of Ukraine from 06.08.2014 N 826. Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care "Nonalcoholic steatohepatitis"]. Kiev; 2014. Ukrainian.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010;53(2):372-84.
6. Rasenack J. Diagnosis and therapy of chronic liver and biliary diseases. Universitätsklinikum Freiburg (Germany). Publisher dr.Falk pharma GmbH. 2013;1-56.

7. Lee J, Hong SW, Chae SW. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in highfat diet-induced obese C57BL/6J mice. PloS One. 2012;7(2):63-72.
8. Filippova Aleksandra. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease in patients suffering from biliary tract pathology and obesity: clinical and functional aspects. Modern Science Moderni Věda. 2015;4:134-49.
9. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. Hepatology. 2007;46:1387-91.
10. Toouli James, Fried Michael, Ghafoor Khan Aamir. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline. 2009:1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf
11. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51:121-29.

Стаття надійшла до редакції
05.01.2016



УДК 616.248:616.9-022.6]-053.2

О.Е. Чернышева,
А.Е. Абатуров*

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького
кафедра педиатрии, неонатологии и детских инфекций
(зав. – к. мед. н., доц. Чернышева О.Е.)
ул. Кирова, 27, Красный Лиман, Донецкая обл., 84404, Украина
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» *
кафедра педиатрии I и медицинской генетики
(зав. – д. мед. н., проф. Абатуров А.Е.)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
Donetsk National Medical University named after M.Gorky
Department of Pediatrics, neonatology and pediatric infections
Kyrova str., 27, Krasny Liman, Donetsk region, 84404, Ukraine
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» *
Department of Pediatrics I and medical genetics
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: med-don@mail.ru

Ключевые слова: ремоделирование дыхательных путей, персистирующие инфекции, бронхиальная астма, дети

Key words: airway remodeling, persistent infections, asthma, children

Реферат. Ремоделивання дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою, яка перебігає на тлі внутрішньоклітинних інфекцій. Чернишова О.Є., Абатуров О.Є. У статті наведені відомості про вплив персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, зокрема цитомегаловірусної, викликаного вірусом простого герпесу I / II типів, Епіштейн-Барр-вірусом, *Chlamydothyla pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, на процеси ремоделивання дихальних шляхів у вигляді гіпертрофії гладких м'язів, посиленого утворення нових судин, гіперплазії епітеліальних клітин, відкладення колагену, ущільненні базальної мембрани при бронхіальній астмі у дітей. Описані зміни матричних металопротеїназ, тканинного інгібітора матричних протеїназ, трансформуючого фактора росту, аутоантитіл до колагену III типу, ендотеліну-1 у пацієнтів з бронхіальною астмою, а також їх вплив на процеси морфологічної перебудови дихальних шляхів, що призводить до погіршення перебігу захворювання у дітей. Виявлені відомості про патологічний вплив внутрішньоклітинних інфекцій на перебіг бронхіальної астми у дітей. Отримані дані викликають необхідність проведення поряд з базисною терапією захворювання, етіопатогенетичного лікування з метою зменшення процесів ремоделивання дихальних шляхів, що дозволить знизити тяжкість бронхіальної астми і зменшити інвалідизацію.

Abstract. Airway remodeling in children with asthma, which runs on the background of intracellular infections. Chernyshova O.E., Abaturov A.E. The paper provided information on the impact of persistent intracellular infections, including cytomegalovirus, caused by herpes simplex virus I / II types, Epstein-Barr virus, *Chlamydothyla pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, on airway remodeling process in the form of smooth muscle hypertrophy, enhanced formation of new vessels, epithelial cell hyperplasia, collagen deposition, sealing of the basement membrane in bronchial asthma in children. Changes of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix proteases, transforming growth factor, autoantibodies to collagen type III, endothelin-1 in patients with asthma and their influence on the processes of morphological adjustment of airways, which lead to deterioration of the disease course in children are described. The data obtained call the need of etiopathogenetic treatment along with the basic treatment aimed to reduce airway remodeling, which enables to decrease asthma severity and reduce disability.

В последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня и находится в центре внимания

клиницистов различных специальностей. Клинические проявления бронхиальной астмы у детей обусловлены хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях, гиперреактивностью бронхов, отеком слизистой оболочки,

сдвигами в продукции бронхиального секрета с появлением густой вязкой слизи в просвете, что обуславливает нарушения бронхиальной проходимости с приступами затрудненного дыхания.

Несмотря на многочисленные фундаментальные исследования механизмов патогенеза, разработки новых селективных лекарственных препаратов, создание специальных программ ВОЗ, в настоящее время не удается взять под контроль заболеваемость бронхиальной астмой у детей [27]. Одной из возможных причин этого является ремоделирование дыхательных путей.

Бронхиальная астма считается хроническим заболеванием, характеризующимся обратимой обструкцией дыхательных путей. Однако представления о полной обратимости бронхиальной обструкции при астме не вполне соответствуют действительности. Сегодня доказано, что астма сопровождается не только бронхоспазмом, но и необратимыми структурными изменениями бронхов, которые называют ремоделированием дыхательных путей. В результате воспалительного процесса, который развивается при бронхиальной астме под воздействием специфических и неспецифических факторов, в том числе и вирусных инфекций, происходят морфологические и функциональные изменения во всех структурах бронхов [5]. Согласно современным представлениям, в течение первого года персистирующего аллергического воспаления развивается ремоделирование, основными участниками которого являются эпителиальные клетки, базальная мембрана, гладкомышечные элементы, фибробласты и макрофаги, приводящее к необратимым морфологическим изменениям в виде гипертрофии или гиперплазии гладкомышечных элементов, роста и формирования новых сосудов, десквамации эпителия дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток, а также накопления коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны [2]. Со временем в стенке бронхов развивается диффузное хроническое воспаление, утолщение и склероз межальвеолярных перегородок, увеличивается гипертрофия мышц, воспаление мелких дыхательных путей, ремоделирование и склероз [8].

Несмотря на то, что в последние годы достигнут определенный прогресс в выявлении основных закономерностей, определяющих ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме, однако эта проблема остается нерешенной [8]. Отсутствуют исследования о влиянии персистирующих внутриклеточных инфекций на процессы ремоделирования дыха-

тельных путей у детей, а также возможности коррекции данного патологического процесса с помощью лекарственных средств.

Проблемной особенностью диагностики процессов воспаления и ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей является необходимость использования инвазивной волоконно-оптической бронхоскопии с биопсией. Поэтому рядом исследователей были проведены комплексный анализ и корреляция между признаками воспаления и ремоделирования, выявленными при бронхоскопии, компьютерной томографии, изучении биоптата и уровнем маркеров воспаления и ремоделирования в мокроте и сыворотке крови, и подтверждена равнозначность данных исследований [16].

Целью работы явилось определение влияния персистирующих внутриклеточных инфекций, в частности цитомегаловирусной, вызванной вирусом простого герпеса I/II типов, Эпштейн-Барр-вирусом, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено обследование 328 детей в возрасте от 1 до 15 лет, страдающих персистирующим течением бронхиальной астмы. Обследования проводились у детей, находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в городской детской клинической больнице № 2 и центральной городской клинической больнице № 3 г. Донецка на протяжении 2008-2014 годов.

У всех детей диагностика характера и формы персистирующих внутриклеточных инфекций включала два этапа. На первом этапе определялся уровень иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) в сыворотке крови к вирусу простого герпеса I-II типов, цитомегаловирусу, Эпштейн-Барр-вирусу, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Вектор-Бест». На втором этапе в группе детей, у которых были выявлены специфические антитела, проводилось биологическое исследование на наличие ДНК возбудителя в соскобе слизи со слизистой оболочки ротоглотки и мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления фрагмента ДНК инфекционных агентов в биологических средах использовали набор реагентов Цитопол, Герпол, Эбарпол, Пневмопол-Хл-КТ, Полимик 1 научно-производственной фирмы «Литех».

Нами были изучены уровни различных медиаторов ремоделирования бронхов в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными возбудителями, при активном и латентном течении инфекционного процесса, а также неинфицированных пациентов. В частности, определялись уровни фермента металлопротеиназы 9 (ММР-9), специфического тканевого ингибитора ММР-9 – TIMP-1, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), эндотелина-1, аутоантител к коллагену III типа с помощью стандартных тест-систем, рассчитывался индекс фиброобразования TIMP-1/ММР-9.

Для определения уровня аутоантител человека к коллагену третьего типа методом иммуноферментного анализа использовалась стандартная тест-система «ИМТЭК». Количественная оценка уровней цитокина TGF- β 1, металлопротеиназы-9 (ММР-9) и ее ингибитора TIMP-1 определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов Platinum ELISA фирмы eBioscience (США). Уровень эндотелина-1 определяли методом прямого иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Biomedica Mediziprodukte GmbH & Co KG, Vienna. Ис-

следования проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования (табл. 1, 2) было выявлено, что уровень фермента эндопептидазы ММР-9 в сыворотке крови детей, как инфицированных (основная или I группа), так и неинфицированных внутриклеточными возбудителями (группа сравнения), более чем в 2-2,5 раза был выше, чем в группе практически здоровых детей. Не было выявлено статистически значимой разницы данного показателя у пациентов основной группы и группы сравнения. В случае активного течения инфекции у пациентов I группы уровень ММР-9 был выше, чем при латентном течении инфекционного процесса, статистическая разница значимо не отличалась и составила $p=0,111$. Не отмечалась статистическая разница показателя ММР-9 у детей с бронхиальной астмой с активным течением инфекционного внутриклеточного процесса и пациентов с бронхиальной астмой, не инфицированных внутриклеточными инфекциями, а также у наблюдаемых пациентов с латентным течением инфекции и неинфицированных детей.

Таблица 1

Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у здоровых детей и детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных и неинфицированных внутриклеточными инфекциями ($M \pm sd$)

Показатели	Дети с бронхиальной астмой (БА), n=328		Здоровые дети, n=50	Статистическая значимость различия (p)		
	дети с БА, инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=256	дети с БА, неинфицированные внутриклеточными инфекциями, n=72		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ММР-9, нг/мл	44,9±25,8 (34,86–54,89)	55,3±30,9 (43,5–67,1)	20,5±4,8 (18,9–22,2)	0,558	0,002	<0,001
TIMP-1, нг/мл	809,2±158,7 (747,7–870,7)	707,9±208,9 (628,5–787,4)	111,2±15,1 (106,0–116,2)	0,300	<0,001	<0,001
TIMP-1/ММР-9	31,7±40,6 (15,9–47,4)	16,1±8,9 (12,7–19,4)	5,7±1,5 (5,2–6,2)	0,061	<0,001	0,332
TGF- β , нг/мл	19,9±9,9 (16,1–23,7)	9,2±3,5 (7,9–10,6)	4,8±1,6 (4,3–5,4)	<0,001	<0,001	0,067
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,04±0,45 (0,87–1,22)	0,74±0,15 (0,68–0,80)	0,22±0,07 (0,19–0,24)	0,147	<0,001	<0,001
АутоАТ к коллагену III типа, ед.опт.пл.	0,25±0,04 (0,24–0,27)	0,19±0,04 (0,18–0,21)	0,11±0,04 (0,10–0,13)	<0,001	<0,001	<0,001

Активность матричных металлопротеиназ является одной из значимых причин, формирующих ремоделирование дыхательных путей, за счет их способности гидролизировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллагены, проколлагены, протеогликаны, эластин,

фибронектин, ламинин, а также адгезивные и другие белки соединительной ткани, а денатурировать фибриллярные коллагены [19]. MMP-9 участвует в ангиогенезе дыхательных путей и способна активировать TGF- β_1 , приводящий к субэпителиальному фиброзу [20].

Таблица 2

Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных, с различной степенью активности инфекционного процесса, и неинфицированных внутриклеточными инфекциями ($M \pm sd$)

Показатели	Дети с БА, инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=256		Дети с БА, не – инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=72	Статистическая значимость различия (p)		
	активное течение инфекционного процесса, n=164	латентное течение инфекционного процесса, n=92		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2				
MMP-9, нг/мл	56,8±24,2 (47,4–66,1)	39,9±21,6 (31,6–48,4)	55,3±30,9 (43,5–67,1)	0,111	0,999	0,171
TIMP-1, нг/мл	891,3±207,9 (810,7–971,8)	645,4±210,3 (563,8–726,9)	707,9±208,9 (628,5–787,4)	<0,001	0,004	0,758
MMP-9/TIMP-1	18,7±10,2 (14,8–22,7)	20,6±12,8 (15,6–25,6)	16,1±8,9 (12,7–19,4)	0,998	0,992	0,942
TGF- β , нг/мл	18,3±7,8 (15,3–21,4)	10,51±3,3 (9,2–11,8)	9,2±3,5 (7,9–10,5)	<0,001	<0,001	0,952
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,06±0,52 (0,85–1,26)	1,06±0,71 (0,79–1,34)	0,74±0,15 (0,68–0,80)	0,999	0,122	0,107
АутоАТ к коллагену III типа, ед.опт.пл.	0,25±0,05 (0,23–0,26)	0,20±0,03 (0,19–0,22)	0,19±0,04 (0,18–0,21)	0,005	<0,001	0,878

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня сывороточного MMP-9 указывает на дефект гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса, даже у детей со стабильной, контролируемой астмой, и позволяет использовать уровень данного фермента в качестве неинвазивного маркера воспаления и ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей.

В физиологических условиях металлопротеиназы секретируются в незначительных количествах и регулируются специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Подавление MMP-9 происходит под действием тканевого ингибитора I типа – TIMP-1.

В результате исследования было выявлено, что уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, как инфицированных, так и неинфицированных внутриклеточными возбудителями, более чем в 7 раз был выше, чем в группе практически здоровых

детей. Статистически значимой разницы данного показателя у пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Повышение в сыворотке крови уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1, связанного с хронической бронхиальной обструкцией, свидетельствует об определенном контроле и регулировании чрезмерной активности MMP-9. Важное значение имеет определение уровня соотношения MMP с ингибитором TIMP (TIMP-1/MMP-9) как маркера фиброза, склероза тканей, влияющего на толщину стенки дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой [22]. Дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами лежит в основе патогенеза эмфизематозных изменений в легких, наблюдаемого у детей с бронхиальной астмой [19].

При обследовании детей, больных бронхиальной астмой, было выявлено, что индекс фиброобразования TIMP-1/MMP-9 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой,

инфицированных внутриклеточными возбудителями, более чем в 5 раз превышал данный показатель в группе здоровых детей. У пациентов, неинфицированных внутриклеточными инфекциями, соотношение TIMP-1/MMP-9 статистически значимо не отличалось от показателей основной группы пациентов и практически здоровых детей. Уменьшение мольного соотношения TIMP-1/MMP-9 свидетельствует о повреждении тканей, а избыток TIMP-1, приводящий к увеличению соотношения TIMP-1/MMP-9, отображает ремоделирование дыхательных путей вследствие хронического воспалительного процесса, возникающего при бронхиальной астме у детей, за счет субэпителиального осаждения коллагена [24]. Хронический, длительный дисбаланс TIMP-1/MMP-9 приводит к утолщению дыхательных путей и ограничению воздушного потока, что усугубляет течение бронхиальной астмы у детей [16].

Повышенная выработка металлопротеиназ приводит к освобождению и активации факторов роста, в частности профибротического трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β -1) [16]. При изучении в ходе исследования в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, уровня цитокина TGF β -1, который рассматривается как иммунопатологическая молекула при заболеваниях, связанных с избыточным фиброзом [25], было выявлено повышение данного фактора роста как в основной группе детей, так и в группе сравнения. В группе детей, неинфицированных внутриклеточными инфекциями, уровень данного цитокина был в 2 раза выше уровня здоровых детей, однако статистическая разница при этом была $p=0,067$. При определении уровня TGF β -1 в основной группе пациентов при активном и латентном течении внутриклеточных персистирующих инфекций было выявлено их статистически значимое различие.

Таким образом, повышенные концентрации TGF β -1 связаны с прогрессированием фиброза и ремоделированием дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. Инфицирование внутриклеточными инфекциями усугубляет этот процесс, особенно в случае активного течения инфекции.

Противовоспалительная активность TGF β -1 проявляется в супрессии продукции провоспалительных цитокинов, ингибировании активности макрофагов и клеточного деления Т- и В-лимфоцитов и активизации пролиферации фибробластов. Поэтому гиперпродукция TGF β -1, особенно в основной группе детей, при активном

течении инфекционного процесса, обусловлена снижением активации клеток иммунной системы, направленных на ограничение воспалительной реакции, что приводит к поддержанию хронического воспаления и замыкает круг патологических процессов в дыхательных путях.

При бронхиальной астме наблюдаются изменения сосудов, включающие ангиогенез, расширение сосудов, микроваскулярную проницаемость, продукцию факторов роста, адгезию клеток, трансмиграцию и фильтрацию, увеличение кровотока вследствие расширения резистентных артерий и увеличения количества сосудов, коррелирующие со степенью тяжести заболевания [15]. Однако существуют биологически активные вещества, способные вызывать сужение сосудов. К ним относится эндотелин-1, который является наиболее мощным вазоконстриктором и продуцируется сосудистым эндотелием в дыхательных путях при бронхиальной астме под действием ФНО- α . Действие эндотелина-1 многогранно и заключается в способности вызывать бронхоконстрикцию, усиливать реакцию бронхов на ингалируемые антигены, увеличивать приток воспалительных клеток, продукцию цитокинов, участвовать в формировании отека и в процессах ремоделирования дыхательных путей, ускорять хемотаксис, адгезию и активацию нейтрофилов, стимулировать развитие фиброза субэпителиального слоя стенки бронхов и образование хемоаттрактанта для лейкоцитов [15].

При обследовании наблюдаемых нами детей было выявлено, что уровень эндотелина-1 был статистически значимо выше ($p<0,001$) в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, как инфицированных, так и неинфицированных внутриклеточными инфекциями, по сравнению со здоровыми детьми. Статистически значимого различия в показателях детей основной группы и группы сравнения выявлено не было. При активном и латентном течении внутриклеточных персистирующих инфекций показатели эндотелина-1 были практически одинаковыми.

Показателем, определяющим прогноз при бронхолегочной патологии у детей, является уровень аутоантител к коллагену III типа. В результате хронического воспаления, лежащего в основе ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме, формируется субэндотелиальный фиброз вследствие нарушения обмена коллагена аутоиммунного характера. Уже на ранних стадиях воспаления можно выявить в интерстиции легких накопление всех

типов коллагена с преобладанием коллагена III типа [26]. До настоящего времени изучения в сыворотке крови уровня аутоантител к коллагену III типа при бронхиальной астме у детей не проводилось. Данный иммунохимический тест имеет высокую информативность, диагностическую и прогностическую значимость, характеризует воспалительную реакцию на всех ее этапах, в том числе и на ранних, и свидетельствует о ремоделировании дыхательных путей, вызванном дезорганизацией коллагеновых волокон.

В ходе обследования детей с бронхиальной астмой было выявлено, что в основной группе детей и в группе сравнения отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня аутоантител к коллагену III типа, соответственно по сравнению с группой практически здоровых детей. Статистическая разница ($p < 0,001$) отмечалась и среди пациентов из основной группы и группы сравнения, что указывает на влияние внутриклеточного инфицирования на усугубление субэпителиального фиброза у пациентов с бронхиальной астмой. Превалирование показателей при активном течении инфекционного процесса над показа-

телями, определяемыми при латентном течении, также были статистически различны.

Повышение уровня аутоантител к коллагену III типа при бронхиальной астме у детей, протекающей на фоне различного течения инфекционного процесса, вызванного внутриклеточными возбудителями и без инфицирования, свидетельствует о дезорганизации коллагеновых структур, особенно при активном течении инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о патологическом воздействии персистирующих внутриклеточных инфекций, в частности цитомегаловирусной, вызванной вирусом простого герпеса I/II типов, Эпштейн-Барр-вирусом, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, особенно при активном их течении, на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме, что вызывает необходимость проведения наряду с базисной терапией заболевания этиопатогенетического лечения с целью уменьшения процессов ремоделирования дыхательных путей, что позволит снизить тяжесть заболевания и уменьшить инвалидизацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипкін Ю.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) / Ю.Г. Антипкін, Т.Г. Надточій // Перинаталогія і педіатрія. – 2011. – № 1 (45). – С. 19-23.
2. Мироманова Н.А. Значение матриксных металлопротеаз и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в развитии осложненных форм гриппа у детей / Н.А. Мироманова, Д.Р. Жамсуева // Врач-аспирант. – 2013. – № 5(60). – С. 16-22.
3. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45). – С. 26-32.
4. Ненартович И.А. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции / И.А. Ненартович, В.Ф. Жерносек // Рецепт. – 2010. – № 3 (71). – С. 77-89.
5. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т.Р. Стройкова. – Астрахань, 2009 – 20 с.
6. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинаталогія і педіатрія. – 2011. – № 2 (46). – С. 69-71.
7. Doğu F. Serum transforming growth factor- β (TGF- β), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP-1) levels in childhood asthma / F. Doğu, A. Yildiran, D. Loğlu // Turk. J. Med. Sci. – 2008. – Vol. 38, N 5. – P. 415-419.
8. Fixman E.D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E.D. Fixman, A. Stewart, J.G. Martin // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 379-389.
9. Hegazy L. Circulating MMP-9 and TIMP-1 in acute exacerbations and after remission induced by oral corticosteroids in asthmatic children / L. Hegazy, Abu El Hana Salwa // Egypt J. Pediatr. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 4, N 1. – P. 23-29.
10. Kraus-Filarska M. Metalloproteinases and airway remodeling in asthma / M. Kraus-Filarska, M. Kosinska, A. Tomcowicz // Adv. Clin. Exp. Med. – 2007. – Vol. 16, N 3. – P. 417-423.
11. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // Cur. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, N 10. – P. 1214-1228.

REFERENCES

1. Antipkin YuG, Nadtochiy TG. [Current views on etiopathogenesis, clinical diagnostic and prophylactic features of the inflammatory process with non-specific respiratory diseases in children (literature review)]. *Perinatalogiya i pediatriya*. 2011;1(45):19-23. Ukrainian.
2. Miromanova NA, Zhamsueva DR. [The value of matrix metalloprotease and transforming growth factor- β 1 in the development of complicated forms of influenza in children]. *Vrach-aspirant*. 2013;5(60):16-22. Russian.
3. Nedel'skaya SN, Yartseva DA. [Diagnosis of asthma in young children: possible problematic issues, differential diagnosis]. *Zdorov'e rebenka*. 2013;2(45):26-32. Russian.
4. Nenartovich IA, Zhernosek VF. [Remodeling of the bronchia in asthma and the possibilities of its correction]. *Retsept*. 2010;3(71):77-89. Russian.
5. Stroykova TR. [Clinical diagnostic value of autoantibodies to collagen type III in bronchopulmonary diseases in children: avtoref. dis. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk: spets. 14.00.09 «Pediatriya»]. *Astrakhan'*. 2009;20. Russian.
6. Umanets' TR. [Clinical and anamnestic features of phenotypes of asthma in children]. *Perinatalogiya i pediatriya*. 2011;2(46):69-71. Ukrainian.
7. Doğu F, Yildiran A, Loğlu D. Serum transforming growth factor- β (TGF- β), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP-1) levels in childhood asthma. *Turk. J. Med. Sci*. 2008;38(5):415-9.
8. Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J*. 2007;29:379-89.
9. Hegazy L, Salwa Abu El Hana. Circulating MMP-9 and TIMP-1 in acute exacerbations and after remission induced by oral corticosteroids in asthmatic children. *Egypt J. Pediatr. Allergy Immunol*. 2006;4(1):23-29.
10. Kraus-Filarska M, Kosinska M, Tomcowicz A. Metalloproteinases and airway remodeling in asthma. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2007;16(3):417-23.
11. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications *Cur. Med. Chem*. 2009;16(10):1214-28.

Стаття надійшла до редакції
02.11.2015



УДК 616.248:616.12-008.1-053.2:612.66

**В.О. Кондратьєв,
А.В. Різник**

**ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ СЕРЦЕВОЇ
ДІЯЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ
З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра педіатрії 2
(зав. – д. мед. наук, проф. В.О. Кондратьєв)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of pediatrics 2
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

Ключові слова: діти, серцево-судинна система, гендерні відмінності, бронхіальна астма
Key words: children, cardio-vascular system, gender differences, bronchial asthma

Реферат. Гендерные особенности сердечной деятельности у детей с бронхиальной астмой. Кондратьев В.А., Резник А.В. По данным клинко-инструментального обследования проведена сравнительная оценка гендерных различий в сердечной деятельности 54 больных 5-15 лет с персистирующей формой частично контролируемой атопической бронхиальной астмы в межприступном периоде заболевания. Дети были распределены на две

групи в залежності від статі - 28 хлопчиків і 26 дівчаток. Групу порівняння склали 52 здорових сверстників - 26 дівчаток і 26 хлопчиків. У дівчаток в міжприступному періоді астми достовірно частіше, ніж у хлопчиків виявлялись вентиляційні порушення в легенях по обструктивному типу, що сприяло підвищенню тиску в легочній артерії. При цьому тільки у дівчаток в 15,4% випадків виявлялась легочна артеріальна гіпертензія легкої ступені тяжкості. По даним ехокардіографії у дівчаток з бронхіальною астмою в порівнянні з хлопчиками спостерігалась більш виражена ділятка як правої, так і лівої шлуночків серця. Середні величини показателя контрактильності міокарда лівого шлуночка як у дівчаток, так і у хлопчиків в міжприступному періоді бронхіальної астми були достовірно зниженими ($p < 0,01$) в порівнянні з здоровими сверстниками, але у хворих дівчаток по порівнянню з хлопчиками ці відхилення були більш значущими. В більшості таких випадків (у дівчаток - 73,9%, у хлопчиків - 53,8%) зниження скоротливої функції міокарда було обумовлено наявністю порушень обмінних процесів в міокарді в формі реполяризаційних змін комплексів на електрокардіограмі. Проведені дослідження показали наявність деяких статевих відмінностей в серцевій діяльності у дітей з бронхіальною астмою, які слід враховувати при лікуванні таких хворих.

Abstract. Gender peculiarities of cardiac performance in children with bronchial asthma. Kondratiev V.A., Reznik A.V. By the data of clinical-instrumental examination there was performed comparative assessment of gender differences in cardiac performance of 54 patients aged 5-15 years with persisting form of partially controlled atopic bronchial asthma in inter-attack period of disease. Children were divided in two groups depending on gender - 28 boys and 26 girls. Group of comparison included 52 healthy children - 26 girls and 26 boys. In the girls in the inter-attack period of asthma reliably more often than in the boys there were revealed ventilation disturbance in the lungs by obstructive type; this promoted rise of pressure in the pulmonary artery. Herewith only in girls in 15,4% of cases there was revealed arterial pulmonary hypertension of a mild form. By the data of echocardiography in girls with bronchial asthma as compared with boys more expressed dilatation both of the right and left ventricles of the heart was observed. Average means of left ventricle contractility both in girls and boys in the inter-attack period of bronchial asthma were reliably decreased ($p < 0,01$) as compared with healthy children, but in girl-patients as compared with boys these deviations were more significant. In the majority of such cases (in girls - 73,9%, in boys - 53,8%) decrease of contractile myocardium function was caused by presence of metabolic disorders in the form of repolarization changes of ventricular complex on electrocardiogram. Investigations performed showed presence of some gender differences in cardiac performance in bronchial asthma children which should be considered in the course of treatment.

Вивчення клінічного перебігу ряду соматичних захворювань, у тому числі й бронхіальної астми (БА), вимагає брати до уваги існуючі статеві відмінності у питаннях етіопатогенезу, клінічного перебігу й лікування захворювання [2, 7]. Проведені раніше дослідження статевих відмінностей перебігу БА у дітей показали, що дівчатка пубертатного віку з БА порівняно зі здоровими однолітками, частіше ніж хлопчики мають певні особливості фізичного розвитку, що проявляються у надлишковій вазі тіла та затримці росту [3]. Інші дослідники показали, що дівчатка з БА, на відміну від хлопчиків, мають менш низький рівень фізичної активності порівняно зі здоровими однолітками, що необхідно враховувати при рекомендаціях щодо фізичних навантажень для таких дітей [9]. Тобто можна припускати, що в дітей з БА можуть бути виявлені статеві відмінності в діяльності серцево-судинної системи, що безпосередньо пов'язано з особливостями фізичного розвитку і фізичної активності таких хворих. Дійсно, статеві відмінності в діяльності серцево-судинної системи при БА вивчалися в дорослих пацієнтів. Так, за даними деяких дослідників, при БА у жінок порівняно з чоловіками середні показники систолічного артеріального тиску були достовірно

вищими, у жінок також частіше виявлялись порушення ритму серця [5, 6]. У той же час питання статевих відмінностей серцевої діяльності в дітей з БА залишається відкритим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено клініко-інструментальне обстеження 54 хворих у віці 5-15 років з персистуючою середньотяжкою атопічною формою частково-контрольованої БА у міжпадному періоді захворювання. Хворих на БА було розподілено на дві групи залежно від статі - 28 хлопчиків і 26 дівчаток. Групу порівняння склали 52 здорових однолітки - 26 хлопчиків і 26 дівчаток.

Всім обстеженим хворим оцінювали функцію зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою методу спірографії та біоелектричну активність серця за допомогою стандартної електрокардіограми. Для дослідження морфофункціонального стану серця використовували ультразвукові методи - ехокардіографію (ЕхоКГ) і доплерокардіографію (ДопплерЕхоКГ), які проводились одночасно на ультразвуковому сканері "Acuson Cv70" (Siemens) в М- і В-режимі, а також із застосуванням доплера в імпульсному режимі (PW) за стандартною методикою [4]. Для оцінки стану правих відділів серця в стандартних

позиціях вимірювали діастолічні діаметри лівого шлуночка (Дд), лівого передсердя (Длп), діаметри правого передсердя (Дпп), правого шлуночка (Дпш), товщину стінки правого шлуночка (Тпш) та розраховували показник його насосної функції (%Дпш). Оскільки хворі були різного віку й мали різну масу тіла та розміри серця, морфометричні показники були нормалізовані за площею тіла (Т).

Оцінка систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) здійснювалась за показником фракції викиду (ФВ) і показником контрактильності міокарда ЛШ - середньої нормалізованої швидкості систолічного прямування задньої стінки ЛШ (нШв.сер.). Легенева гемодинаміка оцінювалась за показниками максимальної швидкості кровотоку в легеневій артерії ($V_{\max AP}$), часу прискорення легеневого потоку (АТ) у вихідному відділі правого шлуночка (ПШ) та часу викиду (ЕТ). Показник середнього тиску у легеневій артерії (meanРАР) розраховувався за формулою А. Kitabatake [1].

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилися з використанням альтернативного і варіаційного

статистичного аналізу за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка ФЗД в обстежених хворих у міжнападному періоді астми показала наявність вентиляційної недостатності (ВН) І ст. за обструктивним типом тільки у 23,1% хлопчиків, при цьому ВН І ст. за обструктивним типом у дівчаток з БА виявлялась достовірно частіше (45%, $p < 0,05$).

Проведений аналіз різниці середніх величин ехокардіографічних показників лівих відділів серця як у хлопчиків, так і в дівчаток у міжнападному періоді БА (табл. 1) показав відсутність достовірних відмінностей зі здоровими однолітками в розмірах діастолічного діаметру ЛШ (Дд/Т) і лівого передсердя (Длп/Т). При цьому середній показник діастолічного діаметру ЛШ у дівчаток з БА був достовірно збільшеним порівняно з хворими хлопчиками ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Середні величини ехокардіографічних показників у дітей у міжнападному періоді БА та у здорових залежно від статі (М±m)

ЕхоКГ-показники	Хлопчики з БА (n=28)	Здорові хлопчики (n=26)	Дівчатка з БА (n=26)	Здорові дівчатка (n=26)
Дд/Т, см/м ²	3,90±0,20	4,02±0,27	4,29±0,16*	4,25±0,24
Длп/Т, см/м ²	2,08±0,15	2,18±0,19	2,17±0,12	2,28±0,17
Дпш/Т, см/м ²	1,13±0,11	0,97±0,09	1,23±0,07 ^X	1,07±0,08
Дпп/Т, см/м ²	3,58±0,17	3,29±0,25	3,68±0,15	3,55±0,25
Тпш/Т, см/м ²	0,29±0,02	0,27±0,02	0,30±0,02	0,29±0,02
%Дпш, %	38,2±2,4	37,8±1,2	38,3±2,1	38,4±1,4
ФВ, %	65±2,2	69,2±2,4	64±2,3 ^X	70,4±2,5
нШв.сер., с ⁻¹	0,88±0,06 ^X	1,02±0,05	0,74±0,04 ^{XX}	1,04±0,04

Примітки: * - $p < 0,05$ - достовірність різниці між групами хлопчиків і дівчаток з БА; ^X - $p < 0,05$, ^{XX} - $p < 0,01$ - достовірність різниці у хворих зі здоровими однолітками.

Середній показник розміру ПШ (Дпш/Т) у дівчаток з БА був достовірно збільшеним порівняно зі здоровими однолітками, а у хворих на астму хлопчиків була аналогічна, але менш виражена тенденція ($p > 0,05$). При цьому слід відзначити, що випадків гіпертрофії міокарда

ПШ за показником Тпш/Т в обох групах хворих виявлено не було. Середні показники розміру правого передсердя (Дпп/Т) як у хлопчиків, так і в дівчаток у міжнападному періоді БА достовірних відмінностей зі здоровими однолітками не мали.

Середні величини показника насосної функції ПШ (%Дпш) як у хлопчиків, так і в дівчаток у міжпападному періоді БА достовірних відмінностей зі здоровими однолітками не мали. На відміну, насосна функція ЛШ за показником фракції викиду (ФВ) у дітей, хворих на БА, хоча й була в межах нормальних величин, у дівчаток з БА середня величина цього показника була достовірно зменшеною порівняно зі здоровими однолітками ($p < 0,05$). Середні величини показника контрактильності міокарда ЛШ (нШв.сер) ($p < 0,01$) як у хлопчиків, так і в дівчаток у міжпападному періоді БА були достовірно зменшеними порівняно зі здоровими однолітками, але у хворих дівчаток порівняно із хлопчиками ці відхилення були більш значними ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно), що підтверджувалось порівняно зменшеним показником контрактильності міокарда ЛШ у дівчаток ($p < 0,05$). Проведений індивідуальний аналіз скоротливої здатності міокарда в групах хворих дітей також показав гендерні відмінності. Так, випадки зниження контрактильності міокарда достовірно частіше виявлялись у дівчаток з БА порівняно із хлопчиками (83,3% і 61,5%, відповідно при $p < 0,05$).

Погіршення контрактильності міокарда ЛШ пояснювалось наявністю у більшості дівчаток з БА (73,9% випадків) порушень обмінних процесів у міокарді у вигляді реполяризаційних змін шлуночкового комплексу на електрокардіограмі. При цьому у хлопчиків з БА такі порушення на електрокардіограмі виявлялись достовірно рідше – у 53,8% випадків ($p < 0,05$).

Середні величини показників легеневої гемодинаміки - часу прискорення легеневого потоку (АТ) у вихідному відділі ПШ та часу викиду (ЕТ) як у хлопчиків, так і в дівчаток у міжпападному періоді БА достовірних відмінностей зі здоровими однолітками не мали (табл. 2). Середні величини показника максимальної швидкості кровотоку в легеневій артерії ($V_{\max AP}$) були достовірно зменшеними як у хлопчиків, так і в дівчаток, хворих на БА, порівняно з їх здоровими однолітками ($p < 0,05$), хоча і були в межах нормальних величин. При цьому у хворих на астму дівчаток порівняно з хворими хлопчиками спостерігалось достовірно зменшення ($p < 0,05$) максимальної швидкості кровотоку в легеневій артерії.

Таблиця 2

Середні величини показників легеневої гемодинаміки в дітей у міжпападному періоді БА та у здорових залежно від статі (M±m)

Показники легеневої гемодинаміки	Хлопчики з БА (n=28)	Здорові хлопчики (n=26)	Дівчатка з БА (n=26)	Здорові дівчатка (n=26)
$V_{\max AP}$, м/с	0,62±0,02 ^x	0,79±0,04	0,57±0,03 ^{*x}	0,83±0,04
АТ, с	0,12±0,007	0,11±0,007	0,11±0,003	0,12±0,007
ЕТ, с	0,27±0,007	0,26±0,01	0,28±0,007	0,27±0,01
meanPAP, мм рт.ст.	15,4±1,8 ^x	7,9±1,6	19,2±1,4 ^{*x}	9,2±1,8

Примітки: * - $p < 0,05$ - достовірність різниці між групами хлопчиків і дівчаток з БА; ^x - $p < 0,05$, ^{xx} - $p < 0,01$ - достовірність різниці у хворих зі здоровими однолітками.

Середні показники тиску у легеневій артерії (meanPAP), розрахованого за формулою A. Kitabatake, були достовірно збільшеними як у хлопчиків, так і в дівчаток, хворих на БА, порівняно з їх здоровими однолітками ($p < 0,05$), хоча і були в межах нормальних величин. При цьому легенева артеріальна гіпертензія легкого ступеня (при meanPAP > 25 mmHg) виявлялась тільки у дівчаток з БА – 15,4% випадків.

ПІДСУМОК

Проведені дослідження показали наявність деяких гендерних відмінностей серцевої діяль-

ності у хворих на астму дітей. У дівчаток у міжпападному періоді астми достовірно частіше, ніж у хлопчиків, виявлялися вентиляційні порушення в легенях за обструктивним типом, що сприяло підвищенню тиску в легеневій артерії. При цьому тільки в дівчаток у 15,4% випадків виявлялася легенева артеріальна гіпертензія легкого ступеня тяжкості. За даними ехокардіографічного дослідження у дівчаток із БА порівняно з хлопчиками спостерігалася більш виражена дилатація як правого, так і лівого шлуночків серця. Середні величини показника

контрактильності міокарда лівого шлуночка як у дівчаток, так і у хлопчиків у міжнападному періоді БА були достовірно зниженими ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими однолітками, але у хворих дівчаток порівняно з хлопчиками ці патологічні відхилення були більш значними. У більшості таких випадків (у дівчаток – 73,9%, у хлопчиків – 53,8%) зниження скоротливої функ-

ції міокарда було зумовлено наявністю порушень обмінних процесів у міокарді у вигляді реполяризаційних змін шлуночкового комплексу на електрокардіограмі. Гендерні відмінності серцевої діяльності у дітей з БА необхідно враховувати при лікуванні та диспансерному спостереженні таких хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічна доплерівська ультрасонографія / за ред. Пола Л. Аллана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Позняка, В. Нормана МакДікена [пер. з англ.]. - Львів: Медицина світу, 2007. - 374 с.
2. Лизогуб В.Г. Гендерні особливості застосування амлодипіну у хворих на бронхіальну астму / В.Г. Лизогуб, Н.В. Алтуніна, О.М. Бондарчук // Астма та алергія.-2010.-№3-4.-С.37-40.
3. Печкуров Д.В. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой / Д.В. Печкуров, Е.Н. Воронина, Г.Ю. Порецкова // Практическая медицина. - 2013.- Т. 76, № 6. – С. 122-126.
4. Рыбакова М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков // Москва: Издат. дом «Видар-М», 2008. – 512 с.
5. Фридман И.Л. Влияние гендерных различий на особенности течения бронхиальной астмы /

- И.Л. Фридман // Казан. мед. журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 603-606.
6. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев.– СПб.: ВМедА, 2002.- 266 с.
7. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma/ M.J.Warnier, F.H.Rutten, J.A.Kors [et al.] // J. Asthma.-2012.-Vol.49, N9.-P.942-945.
8. GINA REPORT, Global Strategy for Asthma Management and Prevention/ revised 2014. – P. 1-132.
9. Schatz M. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization/M.Schatz, C.A.Camargo // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2003. – Vol. 91. – P. 553-554.
10. Yiallourous P.K. Gender differences in objectively assessed physical activity in asthmatic and non-asthmatic children / P.K. Yiallourous, M. Economou, O. Kolokotroni, S.C. Savva [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2015. – Vol. 50, N 4. – P. 317-326.

REFERENCES

1. Poll L Allana, Poll A Dabbinsa, Myrona A Poznyaka, V Normana Mak Dikena. [Clinical Doppler ultrasonography]. Lviv: Medycyna svity, 2007;374. Ukrainian.
2. Lyzohub VH, Altunina NV, Bondarchuk OM. [Gender-sensitive use of amlodipine in patients with asthma]. Astma ta alergiya. 2010;3-4:37-40. Ukrainian.
3. Pechkurov DV, Voronina EN, Poreckova GYu. [Features of physical development, feeding behavior, and quality of life for children with asthma]. Prakticheskaya medicina. 2013;76(6):122-6. Russian.
4. Rybakova MK, Alyohin MN, Mitkov VV. [A practical guide to ultrasound diagnostics. Echocardiography]. M.: Izdat. dom «Vidar-M», 2008;512. Russian.
5. Fridman IL. [The impact of gender differences on the course of bronchial asthma]. Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2010;91(5):603-6. Russian.

6. Yunkerov VI, Grigoryev SG. [Mathematical and statistical processing of medical research]. SPb.: VMedA, 2002;266. Russian.
7. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. Journal of Asthma. 2012;49(9):942-5.
8. GINA REPORT, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. revised. 2014;1-132.
9. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91:553-4.
10. Yiallourous PK, Economou M, Kolokotroni O, Savva SC et al. Gender differences in objectively assessed physical activity in asthmatic and non-asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2015;50(4):317-26.

Стаття надійшла до редакції
16.10.2015



**А.Д. Дюдюн,
Н.М. Поліон**

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК УРОГЕНІТАЛЬНИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра шкірних та венеричних хвороб
(зав. каф. – д. мед.н., проф. А.Д. Дюдюн)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: мікроорганізми, колонізація, лактобактерії, адгезія, нормобіота, біотоп
Key words: bacteria, colonization, lactobacilli, adhesion, normobiota, biotope

Реферат. Микробиологический пейзаж слизистых оболочек урогенитальных органов женщин. Дюдюн А.Д., Поліон Н.М. В работе проведен детальный анализ состава микроорганизмов, которые могут контаминировать слизистые оболочки мочеполовой системы женщины в норме и при формировании определенных дисбиотических состояний. Состав микроорганизмов, которые колонизируют слизистые оболочки мочеполовых органов, зависит от большого количества экзо- и эндогенных факторов. Главными микроорганизмами, которые обеспечивают колонизационную резистентность вагинального биотопа, являются лактобактерии и лактобациллы. Защитные свойства лактобактерий реализуются за счет антагонистической активности и способности продуцировать лизоцим и перекись водорода. Определенное значение для поддержки нормобиоты слизистых оболочек мочеполовой системы женщины имеют: *L. acidophilus*, *L. spp.*; *Propionbacterium spp.*; *Fusobacterium spp.*; *Porphyromonas spp.*; *Prevotella spp.*; *S. epidermidis* и новобіонрезистентні *S. Saprophyticus* и *Streptococcus spp.* и другие. Снижение количества микроорганизмов лактогруппы и других представителей нормобиоты приводит к колонизации слизистых оболочек влагалища *G.vaginalis*, *B.bivies*, *B.disiens*, *B.melaninigenius*, *Mobiluncus*, *E.coli*, *E.fecalis*, *S.epidermidis* и другими микроорганизмами с формированием клинических проявлений БВ. В работе приведена микроскопическая и бактериологическая характеристика микроорганизмов, формирующих нормальную микробиоту и патологические состояния. Развитие базовых дисциплин способствует увеличению количества известных микроорганизмов, имеющих значение в возникновении и развитии БВ.

Abstract. Microbiologic picture of microflora of female urogenital organs. Dyudyun A.D., Polion N.M. In this report authors give a detailed analysis of microorganisms that can contaminate mucous membranes of female urogenital system in normal range and in the formation of certain dysbiotic position. The composition of microorganisms that colonize the mucous membrane of the urogenital tract depends on many exogenous and endogenous factors. The main microorganisms that provide colonizing resistance of vaginal biotope (VB) are lactobacilli and lactobacteria. The protective properties of lactobacillus are implemented by antagonistic activity and ability to produce lysozyme and hydrogen peroxide. *L. acidophilus*, *L. spp.*; *Propionbacterium spp.*; *Fusobacterium spp.*; *Porphyromonas spp.*; *Prevotella spp.*; *S. epidermidis* and *S. Saprophyticus novobionrezistentni* and *Streptococcus spp.* and others are of definite importance in supporting normobiots of mucous membranes of urogenital system of women. Decreasing number of lactobacilli and other microorganisms of normobiota leads to colonization of mucous membranes of the vagina with *G.vaginalis*, *B.bivies*, *B.disiens*, *B.melaninigenius*, *Mobiluncus*, *E.coli*, *E.fecalis*, *S.epidermidis* and development of clinical manifestation of VB. The authors show microscopic and bacteriological characteristics of microorganisms that form normal microbiota and pathological states. The development of basic subjects promotes increasing number of the known microorganisms, important in the development of VB.

Склад мікроорганізмів, які колонізують урогенітальні органи, залежить від безлічі екзо- та ендогенних чинників. Проте найчастіше вагінальний мікропейзаж здорових жінок зумовлений аеробними мікроорганізмами і мікроаерофітами, що продукують перекис водню (H₂O₂), серед яких представники роду *Lactobacillus*

представлені в значному відсотку (70-88%), а їх чисельність досягає 10⁹ КУО/мл [3, 15, 16, 17].

Колонізуючи слизову оболонку піхви, лактобактерії беруть участь у формуванні екологічного бар'єру і забезпечують тим самим резистентність вагінального біотопу. Захисні властивості лактобактерій реалізуються за рахунок

антагоністичної активності, здатності продукувати лізоцим і перекис водню, а також їх адгезивних властивостей. Проте основним механізмом, що забезпечує резистентність колонізації вагінального біотопу патогенами, є здатність лактобактерій до кислотоутворення. Молочна кислота утворюється в процесі метаболізму глікогену вагінального епітелію лактобактеріями, що визначає кислу реакцію вагінального вмісту (рН 3,8-4,5) і, тим самим, перешкоджає розмноженню ацидофільних бактерій. Зниження, а тим більше зникнення лактобацил у піхві, сприяє виникненню та розвитку інфекційного патологічного процесу [1, 2, 23].

Певне значення для підтримки нормобіоти й оптимізації фізіологічних функцій піхви разом з лактобацилами: *L. acidophilus*, *L. spp.* - мають пептострептококи, грампозитивні анаеробні коки, грампозитивні палички, облигатні анаероби. Відносно рідко (до 5% випадків) у вагінальному відокремлюваному знаходять *Mobiluncus* [26]. Типовими представниками нормального мікробного пейзажу генітального тракту жінок є *Propionbacterium spp.* (*P. acnes*), що виділяються з частотою до 25%.

Так, облигатні анаеробні паличкоподібні грамнегативні бактерії роду *Bacteroides* виявляються в 9-13% здорових жінок. Виявлення *Fusobacterium spp.* відбувається в 14-40%, *Porphyromonas spp.* – 31%, *Prevotella spp.* – в 60% випадків. Ряд авторів відводить значне місце представникам роду *Prevotella* (*Pr. bivia* і *Pr. Disiens*) у формуванні нормобіоти піхви жінок, які виділяють у 12% [13, 25].

Серед факультативно-анаеробних мікроорганізмів виділяють каталазопозитивні, коагулазонегативні *S. epidermidis* і новобіонрезистентні *S. Saprophyticus* і *Streptococcus spp* та непатогенні коринебактерії, які присутні в 30-40% випадків. *E. coli*, виділяють у 5-30% жінок. Інші ентеробактерії (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) зустрічаються менше ніж у 10% здорових жінок [4, 5, 6].

Зниження кількості лактобацил призводить до колонізації піхви *G.vaginalis*, які виявляються більше ніж у 90% жінок у кількостях, що сягає 10^7 - 10^9 (КУО/мл) досліджуваного матеріалу. Серед бактерій роду *Bacteroides*, які виявляються у 53-97% хворих на БВ, найчастіше виділяють *B.bivies*, *B.disiens* і групу *B.melaninigenius*. Серед грампозитивних анаеробних коків, які виділяються в 29-95% випадків, частіше за інших виділяють *P.anaerobius*, *P.prevoti*, *P.tetradius* і *P.asacharalyticus*. Бактерії роду *Mobiluncus*, які, як і *G.vaginalis*, у свій час вважалися єдиними

збудниками БВ, знаходять тільки у 8-35% хворих на БВ, але завжди в дуже високих кількостях $>10^{10}$ КУО. Факультативно-анаеробні мікроорганізми (*E.coli*, *E.fecalis*, *S.epidermidis* і ін.) виділяються в 23,4% випадків [3, 7, 8, 10].

Рід *Lactobacillus* належить до спороутворюючих аеробів і факультативних анаеробних, хемоорганотрофних, грампозитивних паличкоподібним бактеріям розміром $1,0 \times 0,5$ - $1,2$ мкм. Більшість з них нерухомі і спори не утворюють. Оптимальна температура життєдіяльності 30-40°C і рН 5,5-5,8 сприяють доброму росту лактобактерій на живильних середовищах. На кров'яному агарі лактобацили формують великі сіруваті S-колонії, а також дрібні колонії, що оточені зоною гемолізу та нагадують колонії стрептококів. Диференціальна діагностика лактобацил від стрептококів досить важка [9, 11]. У піхві лактобацили (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L.fermentum*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*) ідентифікують як вагінальні палички або лактобацили Додерлейна. Число лактобактерій у здорових жінок сягає 10^6 - 10^7 КУО/мл.

Gardnerella vaginalis належить до роду *Gardnerella vaginalis*, який утворений монотипним виглядом *G. vaginalis*. Разом з іншими родами: *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, вона належить до факультативних грамнегативних паличок з гемоглобінофільними властивостями. *G. vaginalis* - факультативні анаероби, але також існують і строго анаеробні штами [9, 12, 18].

Гарднерелли представлені бацилами і кокобацилами розмірами 0,3-0,6 x 1-2 мкм. Для гарднерелл не властивий поліморфізм. У біологічних матеріалах клітини розташовуються поодинокі або парою, іноді спостерігається розташування у вигляді палисади або римської цифри «V», що характерне і для коринебактерій. По Грамму забарвлюються неоднорідно і нерівномірно. Структура клітинної стінки має ознаки грампозитивних бактерій і відсутні тейхоева та діамінопімелінова кислоти. За складом превалюють гексадеканова, октадеценнова і октадеканова кислоти, але відсутні гідроксиліровані жирні кислоти, які характерні для грамнегативних бактерій [9, 20].

G. vaginalis належать до хемоорганотрофів, каталазо – негативних, високочутливих до дії перекису водню. Патогенність гарднерелл залежить від численних чинників і полягає в утворенні сіалідази, яка проявляє активність відносно глікопротеїнів слизової оболонки піхви [9, 21].

Анаеробні грамнегативні бактерії, представлені гетерогенною групою мікроорганізмів,

включаючи паличкоподібні бактерії родів *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Veillonella* та інші, входять до складу мікробіоти ротової порожнини, ШКТ, сечостатевої системи людини. Деякі з них потенційно здатні викликати патологічні процеси, які мають, головним чином, ендогенний характер в асоціації декількох видів бактерій. До чинників, що сприяють розвитку патологічних станів, відносять порушення цілісності шкірних покривів і слизових оболонок [9, 19].

Рід *Bacteroides* є облигатним анаеробом, поліморфна, паличкоподібна бактерія, здатна до утворення кокобацилярних і гількоподібних форм, спор не утворює. Патогенні властивості бактероїдів зумовлені адгезією до поверхні епітеліальних кліток і виділення неграмінідази, гіалуронідази, фібринолізину, які призводять до ушкодження епітелію. Мікроорганізми мають капсулу і здатні виділяти супероксиддисмутази, які захищають їх від мікробіцидних чинників фагоцитів. Бактероїди рідко викликають запальні явища самостійно. Частіше запальні процеси викликаються асоціацією бактероїдів з анаеробними стрептококами, фузобактеріями та іншими мікроорганізмами [9, 21].

Бактероїди групи *Fragills* у складі клінічного матеріалу представлені блідими поліморфними паличками із закругленими кінцями; каталазо-позитивні. Вони культивуються на кролячому агарі, тіоглікольному середовищі, в анаеробних умовах, при вмісті 10% вуглекислого газу й утворюють перлово-сірі або білі колонії. Бактероїди резистентні до пеніциліну, кліндаміцину і цефалоспоринів [9, 21].

Рід *Prevotella* представлений поліморфними нерухомими споронеутворюючими паличками, близькими до бактероїдів. Представники роду *Prevotella* (*P. melaninogenica*, *P. intermedia*, *P. bivia* і ін.) - хемоорганотрофи, облигатні анаероби, що проявляють помірну цукролітичну активність. Розвиток патологічних уражень зумовлений активністю виділеної фосфоліпази, яка порушує цілісність мембран епітеліальних клітин, що приводить до їх загибелі. Ці бактерії призводять до виникнення гінекологічних захворювань. На живильному середовищі утворюють колонії, що пігментуються, від світло-коричневого до чорного кольору. Превотелли, як і бактероїди, резистентні до пеніциліну, цефалоспоринів, ванкоміцину і канаміцину, але, на відміну від них, чутливі до колістину і не здатні проростати у присутності солей жовчних кислот [9].

Рід *Fusobacterium* складається з поліморфних анаеробів, у вигляді веретеноподібних і спо-

ронеутворюючих паличок. Фузобактерії є хемоорганотрофами, каталазонегативними, здатними до утилізації пептону та вуглеводів. Основними продуктами метаболізму є масляна, молочна й оцтова кислоти. Патогенні властивості зумовлені здатністю *F. nucleatum* і *F. necrophorum* секретувати фосфоліпазу А, лейкоцидин, які мають цитотоксичну дію, що сприяє проникненню бактерій у більш глибокі шари тканин. Характерна особливість культур фузобактерій проявляється присутністю гнильного запаху за рахунок утворення великої кількості масляної кислоти та індолу. Фузобактерії більш чутливі, порівняно з бактероїдами, до антибіотиків: цефокситину, кліндаміцину, імipенему, а також метронідазолу [9].

Мікроорганізми роду *Mobiluncus* - індол - негативні, утворюють тонкі викривлені палички розміром 0,4-0,6 x 1,2-4,0 мкм із загостреними кінцями, які розташовуються поодинокі або попарно. Відношення до забарвлення по Граму різне, але структура клітинної стінки характерна для грампозитивних бактерій, подібно до бактерій роду *Gardnerella*. Патогенність *Mobiluncus* недостатньо вивчена, але ці мікроорганізми часто виділяють при вагінітах.

Рід *Veillonella* представлений нерухомими кокоподібними клітинами 0,3-0,5 мкм в діаметрі. Типовий представник виду - *V. parvula* і 3 види - *V. atypica*, *V. dispar* і *V. parvula*, які паразитують на слизових оболонках людини. Самостійно, як правило, не викликають розвитку патологічних процесів, проте входять до складу змішаних бактерійних патогенів, які викликають септичні стани. Ферментативний метаболізм *Veillonella* рр. включає розщеплення пірувату, лактату, малату, фумарату і оксалоацетату.

Рід *Porphyromonas* складає пігментоутворюючі види, що раніше входили до роду *Bacteroides*, і представлені короткими паличками розміром 1,0-3,0 x 0,5-0,8 мкм; нерухомі, спороутворюючі. Інертні до вуглеводів, для зростання потребують гемін і вітамін К. Цей вид бактерій, як правило, чутливий до ванкоміцину, але резистентний до колістину, канаміцину, пеніциліну і цефалоспоринів [9, 22].

Серед анаеробних грампозитивних коків слід виділити бактерії родів - *Peptostreptococcus* і *Peptococcus*. Мікроорганізми виростають в анаеробних і мікроаерофільних умовах при 5-10% вмісті CO₂, утворюючи значну кількість молочної кислоти.

Рід *Peptococcus* представлений нерухомими сферичними клітинами (0,3-1,2 мкм): у біологічному матеріалі розташовуються попарно, тетрадами, безладними скупченнями або

короткими ланцюжками. *Peptococcus* – хемоорганотрофи, потребують збагачених живильних середовищ, інертні до вуглеводів, енергію одержують завдяки своїм властивостям розщеплювати пептон. Як правило, мікроорганізми роду *Peptococcus* каталазонегативні, індол не утворюють, нітрати не відновлюють. Мікроорганізми роду *Peptococcus* є облигатними паразитами слизових оболонок. Оптимальна температура для культивування є 37°C. На кров'яному агарі деякі штами (*P. niger*) формують чорні колонії.

Рід *Peptostreptococcus* утворюють нерухомі коки і кокобацили розміром 0,5-1,2 мкм. Морфологія і фізіологія роду *Peptostreptococcus* схожі з такими ж, як у представників роду *Peptococcus*. Про їх вірулентні і патогенні властивості практично нічого не відомо. Проте їх часто виділяють у складі асоціантів при різних гінекологічних захворюваннях (ендометрити, абсцеси бартолієвих залоз, післяпологовий сепсис та інших), інфекціях шкіри і м'яких тканин.

Спороутворюючі бактерії роду *Clostridium*, що належить до анаеробних бактерій, є рухомі грампозитивні палички. Вони належать до хемоорганотрофів і здатні викликати маслянокисле бродіння й анаеробний розпад вуглеводів. Для людини патогенні типи А, З і Д. Рід *Corynebacterium*, споронеутворюючі бактерії неправильної форми, представлені у вигляді прямих або злегка зігнутих паличок розміром 1,5-8,0 × 0,3-0,8 мкм і мають мікрокапсулу, нерухомі, кислотонестійкі, факультативні анаероби. Існують види коринебактерій, які патогенні для людини і тварин. Місцем паразитування є слизові оболонки носоглотки, очей, статевих органів жінок, шкірні покриви. Сукупність клінічних проявів зумовлюють синдром інтоксикації і синдром місцевого фібринозного запалення.

Факультативні грамнегативні палички сімейства *Enterobacteriaceae* об'єднують невеликі рухомі або нерухомі споронеутворюючі бактерії, в складі якого 20 родів, які об'єднують більше 100 видів бактерій, частина з яких входить до складу мікробних асоціацій кишечника людини і тварин. Сімейство *Enterobacteriaceae* є хемоорганотрофами, каталазопозитивними і оксидазонегативними. Патологічні стани зумовлені наявністю ендотоксину, а також чинниками інвазивності й адгезії, які забезпечують виживання бактерій у цитоплазмі фагоцитів і в сироватці крові. До сімейства *Enterobacteriaceae* також належать рід *Escherichia* (*Escherichia coli*), рід *Klebsiella* (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae*) і рід *Proteus* [9].

Рід *Atopobium* належить до сімейства *Corynebacteriaceae*, а його види: *Atopobium vaginae*, *A. minutum*, *A. parvulum*, *A. rimaе*, - представляють собою грампозитивні анаеробні палички або поліморфні коки. *A. vaginae* виявляються в порожнині рота, в інфікованих ранах, при тазових абсцесах, а також при урологічних запальних процесах. *A. vaginae* утворює велику кількість молочної, янтарної та інших органічних кислот і в асоціації з *G. Vaginalis* бере участь у розвитку бактеріального вагінозу [14, 24].

ПІДСУМОК

Розвиток базових наукових дисциплін, ймовірно, буде сприяти тому, що список мікроорганізмів, які мають значення у виникненні і розвитку БВ, зростатиме. Тому головним завданням фахівців, які займаються цією проблемою, є визначення їх етіологічної ролі у виникненні і перебігу патологічного процесу або встановленню їх відносин до нормального вагінального мікробного пейзажу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дашкевич В.Е. Применение препарата Далицин вагинальный крем в акушерской практике / В.Е. Дашкевич, Ю. В. Давыдова // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 3. – С. 40–42.
2. Исследование микробного спектра состава вагинального содержимого с использованием ДНК-чипов / К.И. Плахова, М.А. Гомберг, М.Е. Атрошкина [и др.] // Второй Всерос. конгресс дерматовенерологов : тез. науч. работ. – СПб., 2007. – С. 162.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб. : ООО «Нева-Люкс», 2001. – 363 с.
4. Мальцева Л.И. Эффективность препарата «Йодоксид» при лечении бактериального вагиноза у женщин / Л.И. Мальцева, Ф.Ф. Миннуллина, А.А. Азизова // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 251-253.
5. Микробная экология влагалища / Л.И. Кафарская, О.В. Коршунова, Б.А. Ефимов [и др.] // Микробиология. – 2002. – № 6. – С. 91-99.
6. Микроекология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов [и др.]. – Москва, 1999. – 80 с.
7. Назарова Е.К. Дисбактериозы влагалища: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева. – Москва, 2000. – 7 с.
8. Никонов А.П. Вульвовагиниты / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 122-125.

9. Определитель бактерий Берджи / под ред. Дж. Холта, Н. Крига, П. Снита [и др.]. – 9-е изд-во. Т. 1. – Г.: Мир, 1997. – 429 с.

10. Перспективы нового подхода к лечению бактериального вагиноза и кандидозного кольпита в первом триместре беременности / В.А. Мельников, Н.А. Краснова, Н.А. Семенова [и др.] // Сб. материалов 9 Всерос. науч. форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 164.

11. Плахова К.И. Бактериальный вагиноз: протокол ведения больных / К.И. Плахова // Венеролог. – 2007. – № 4. – С. 10-16.

12. Прилепская В.Н. НоваРинг - контрацепция, анатомия, сексология / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – № 6. – С. 306-308.

13. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Рус. мед. журнал. – 2002. – № 18. – С. 795-797.

14. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза / К.И. Плахова, М.А. Гомберг, М.Е. Атрошкина [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 9-13.

15. Роль инфекций, передающихся половым путем, и дисбиозов влагалища в патогенезе послеродового эндомиометрита / М.Е. Шляпников, В.И. Меркулова, Л.В. Афанасьева [и др.] // Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия. – Самара, 2007. – Вып. 3. – С. 88-92.

16. Рудакова Е.Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки / Е.Б. Рудакова // Генитальные инфекции. – 2006. – № 1. – С. 52-55.

17. Серов В.Н. Современные представления о бактериальном вагинозе / В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 66-71.

18. Сидорова И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова.-Москва: Практична медицина, 2007.-80 с.

19. Сикерина О.В. Состояние иммунного статуса у юных беременных с бактериальным вагинозом / О.В. Сикерина, К.Г. Серебренникова, Ф.К. Тетелютина // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». – Москва, 2003. – С. 209-210.

20. Современные особенности клиники, диагностики и лечения урогенитальных инфекций / под ред. Л.В. Ткаченко. – Волгоград, 2004. – 36 с.

21. Специфическое лечение бактериального вагиноза / Г.В. Долгов, В.Г. Абашин, О.Л. Молчанов, Д.И. Гайворонских [Материалы IX Всерос. науч. форума с междунар. участием им. акад. В. И. Иоффе "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге"] // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 184.

22. Arzese A.R. Detection of tetQ and ermF antibiotic resistance genes in *Prevotella* and *Porphyromonas* isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans / A.R. Arzese, L. Tomasetig, G.A. Botta // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45. – P. 577-582.

23. Goldacre M. J. Vaginal microbial flora in normal young women / M.J. Goldacre, B. Watt // Brit. Med. J. – 1999. – N 1. – P. 1450-1453.

24. Hillier S.L. Bacterial vaginosis / S.L. Hillier, K.K. Holmes // Sexually transmitted diseases / eds.: K.K. Holmes, P.A. Mardh, P.F. Sparling, P.J. Wiesener. – 2nd. ed. – N.Y.: McGraw-Hill, 1999. – P. 547-560.

25. Leukorrhea and bacterial vaginosis as in-office predictors of cervical infection in high-risk women // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 30, N 2. – P. 160-165.

26. Nugent R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29. – P. 297-301.

REFERENCES

1. Dashkevich VE, Davydova YuV. [Use of the drug Dalatsin vaginal cream in obstetric practice]. Ukr. med. chasopis. 2000;3:40-42. Ukrainian.

2. Plakhova KI, Gomberg MA, Atroshkina ME. [Examination of the spectrum microbial composition of vaginal contents using DNA chips]. Vtoroy Vseros. kongress dermatovenerologov: tez. nauch. rabot. 2007;162. Russian.

3. Kira EF. [Bacterial vaginosis]. SPb.: OOO «Neva-Lyuks». 2001;363. Russian.

4. Mal'tseva LI, Minnullina FF, Azizova AA. [Efficacy of "Yodoksid" in the treatment of bacterial vaginosis in women]. Ginekologiya. 2003;5(6):251-3. Russian.

5. Kafarskaya LI, Korshunova OV, Efimov BA. [Microbial ecology of the vagina]. Mikrobiologiya. 2002;6:91-99. Russian.

6. Korshunov VM, Volodin NN, Efimov BA. [Vaginal Microecology. Correction of vaginal microflora in dysbiosis]. 1999;80. Russian.

7. Nazarova EK, Gimmel'farb EI, Sozaeva LG. [Dysbacterioses of vagina: etiology, pathogenesis, clinical, picture laboratory diagnostics]. 2000;7. Russian.

8. Nikonov AP, Astsaturova OR. [Vulvovaginitis]. Gynecologya. 2002;4(3):122-5. Russian.

9. Kholta Dzh, Kriga N, Snita P. [The determinant of bacteria Burgi]. Mir, 1997;1:429. Russian.

10. Mel'nikov VA, Krasnova NA, Semenova NA. [Prospects for a new approach to the treatment of bacterial vaginosis and Candida vaginitis during the first trimester of pregnancy]. Sb. Materialov 9 Vseros. nauch. foruma «Mat' i ditya». 2007;164. Russian.

11. Plakhova KI. [Bacterial vaginosis: Treatment Protocol]. Venerolog. 2007;4:10-16. Russian.

12. Prilepskaya VN. [NovaRing - contraception, anatomy, sexology]. Ginekologiya. 2005;6:306-8. Russian.

13. Prilepskaya VN, Bayramova GR. [Etiopathogenesis, diagnostics and modern trends in the treatment of bacterial vaginosis]. Rus. med. zhurn. 2002;18:795-7. Russian.

14. Plakhova KI, Gomberg MA, Atroshkina ME. [Role of *Atopobium vaginae* in the recurrence of bacterial vaginosis]. Vestn. dermatologii i venerologii. 2007;5:9-13. Russian.

15. Shlyapnikov ME, Merkulova VI, Afanas'eva LV. [The role of, sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis in the pathogenesis of postpartum endomyometritis]. *Urgentnaya i rekonstruktivno-vosstanovitel'naya khirurgiya*. 2007;3:88-92. Russian.
16. Rudakova EB. [Dysbiosis of vaginal and cervical pathology]. *Genital'nye infektsii*. 2006;1:52-55. Russian.
17. Serov VN, Tikhomirov AL, Oleynik ChG. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005;4(1):66-71. Russian.
18. Sidorova IS, Borovkova EI. [The microflora of the genital tract of women of reproductive age]. *Praktich. meditsina*. 2007;80. Russian.
19. Sikerina OV, Serebrennikova KG, Tetelyutina FK. [Immune status in young pregnant women with bacterial vaginosis]. *Materialy V Ros. foruma «Mat' i ditya»*. 2003;209-10. Russian.
20. Tkachenko LV. [Modern features of clinical picture, diagnosis and treatment of urogenital infections]. *Volgograd*. 2004;36. Russian.
21. Dolgov GV, Abashin VG, Molchanov OL, Gayvoronskikh DI. [Specific treatment for bacterial vaginosis]. *Med. immunologiya*. 2005;7(2-3):184. Russian.
22. Arzese AR, Tomasetig L, Botta GA. Detection of tetQ and ermF antibiotic resistance genes in prevotella and porphyromonas isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;45:577-82.
23. Goldacre MJ, Watt B. Vaginal microbial flora in normal young women. *Brit. Med. J.* 1999;1:1450-3.
24. Hillier SL, Holmes KK. Bacterial vaginosis. Sexually transmitted. 1999;547-60.
25. Leukorrhea and bacterial vaginosis as in-office predictors of cervical infection in high-risk women. *Obstet. Gynecol.* 2002;30(2):160-5.
26. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.

Стаття надійшла до редакції
02.12.2015



УДК 616.31+616.76]-018:576.31-092.6:618.33

*М.С. Дрогомирецька,
Ахмад Салех Халяф Салама*

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТКАНИН ЗУБО- ЩЕЛЕПНОГО АПАРАТУ У ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМ ПЕРЕБІГОМ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
кафедра ортодонтії
вул. Стрітенська 7/9, Київ, 01025, Україна
National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupyk
Department of orthodontics
Stritenska str. 7/9, Kyiv, 01025, Ukraine
e-mail: info@ortodep.com.ua*

Ключові слова: діти, порушення антенатального періоду, тканини зубощелепного апарату, морфологічні дослідження

Key words: children, violation of the antenatal period, tissues of dentoalveolar apparatus, morphological studies

Реферат. Морфологические и морфометрические исследования тканей зубочелюстного аппарата у детей с нарушенным течением антенатального периода. Дрогомирецька М.С., Ахмад Салех Халяф Салама. Аномалии и деформации зубочелюстной системы у детей и подростков способствуют не только ухудшению стоматологического здоровья, а и достаточно часто являются причиной развития самой разнообразной соматической патологии. Целью нашего исследования было установить факторы риска формирования миофункциональных нарушений зубочелюстной системы у детей с нарушенным течением антенатального периода с помощью морфологических и морфометрических исследований. Изменения, которые были установлены в исследованных органах, состояли из дистрофических и дисциркуляторных, которые отличались разной степенью выраженности во всех отделах органов полости рта. Дистрофические изменения были

обнаружены в эпителии десен и языка. Дисциркуляторные нарушения характеризовались формированием отека подслизистой основы, развитием полнокровия сосудистого русла и наличием кровоизлияния под базальной мембраной эпителия и стромой слюнной железы. Выраженные изменения регистрировали в нервных элементах органов полости рта.

Abstract. The morphological and morphometric study of tissues of dentoalveolar system in children with impaired course of the antenatal period. Drogomiretskaya M.S., Ahmad Saleh Khalyaf Salama. *Anomalies and deformation of dental system in children and adolescents contribute not only to the deterioration of dental health, but quite often this is the cause of a wide range of somatic pathology. The aim of our study was to determine risk factors of dental system myofunctional disorders in children with impaired course of the antenatal period using morphological and morphometric studies. The changes that have been defined in the organs examined were dystrophic and dyscirculatory and differed in degrees of severity in all parts of the oral cavity. Dystrophic changes were detected in the gums and tongue epithelium. Dyscirculatory disorders were characterized by formation of submucosal edema, development of the vascular bed hyperemia and presence of hemorrhage under the basement membrane of the epithelium and salivary gland stroma. Pronounced changes were recorded in the nerve cells of the oral cavity.*

Зубощелепна система людини є частиною організму, яка динамічно змінюється під дією комплексу різних взаємопов'язаних та взаємозумовлених факторів [1, 7, 8]. Аномалії розвитку зубощелепної системи призводять до суттєвих пошкоджень не тільки здоров'я, але й соціальної адаптації людини [5, 6, 10].

У структурі розповсюдженості стоматологічних захворювань у дітей зубощелепні аномалії посідають третє місце після карієсу зубів та захворювань пародонту [5, 6, 10, 14, 15]. При аналізі епідеміологічних даних розповсюдженості патології розвитку зубощелепної системи виявлені тенденції до подальшого зростання зубощелепних аномалій як в Україні, так і в інших країнах світу [3].

Аномалії і деформації зубощелепної системи у дітей та підлітків сприяють не тільки погіршенню стоматологічного здоров'я, а й досить часто є причиною розвитку самої різноманітної соматичної патології. А соматична патологія, у свою чергу, негативно впливає на перебіг захворювань порожнини рота. Віддзеркаленням порушень, що відбуваються у дітей, які мають різні відхилення здоров'я, є зміни стоматологічного статусу, і це зумовлено етіологічною, патогенетичною, морфологічною й функціональною інтеграцією всіх систем організму [3, 11, 16].

Організм людини - неподільне ціле і, як будь-яка інша біологічна система, вимагає складних методів для опису й аналізу. Проте, щоб вивчити елемент або функціонуючу систему, ми змушені фокусуватися на одному морфофункціональному аспекті життєдіяльності організму. Оскільки жодна з систем не функціонує ізольовано, необхідно постійно співвідносити отримані дані з усім організмом [2, 12].

У теперішній час науковці обґрунтували концепцію спільності факторів, що формують як стоматологічний статус, так і стан соматичного

здоров'я [4, 9, 13]. Однією зі складових стоматологічного здоров'я є морфологічний, функціональний, естетичний оптимум і рівновага в зубощелепній системі, що відображає поняття «норми» в ортодонтії.

Мета дослідження – встановлення факторів ризику формування міофункціональних порушень зубощелепної системи у дітей з порушеним перебігом антенатального періоду за допомогою морфологічних та морфометричних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вивчення морфологічних і морфометричних змін тканин зубощелепної системи нами були проаналізовані історії хвороби 22 дітей з різною патологією антенатального періоду розвитку і захворюваннями раннього віку, а також досліджений секційний матеріал.

Мікроскопічне дослідження органів порожнини рота проведено у померлих дітей 1 року життя на базі патологоанатомічного відділення Київської дитячої клінічної лікарні. Досліджували слизову оболонку щоки, кісткову тканину щелеп, тканини язика й слинних залоз. При описі мікропрепаратів звертали увагу на ступінь вираженості дисциркуляторних, дистрофічних і дисрегенераторних процесів.

Органи, отримані після розтину, фіксували в 10% формаліні протягом доби, далі здійснювалася проводка по спиртам зростаючої міцності з використанням гістопроектора, заливка в парафін. З парафінових блоків виготовлялися зрізи товщиною 4-5 мкм на мікротомі напівавтоматі з заданою товщиною зрізу, забарвлювалися гематоксиліном і еозіном.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що в органах тканин порожнини рота у дітей з несприятливим перебігом антенатального періоду

розвитку обов'язково виникають порушення, які виражені більшою або меншою мірою. При цьому в епітеліальному шарі слизової оболонки порожнини рота збільшувалась кількість рядів

шипуватих клітин (до 6-8). У клітинах цього шару була виражена гідропічна або балонна дистрофія з дислокацією ядер на периферії клітин (рис. 1).

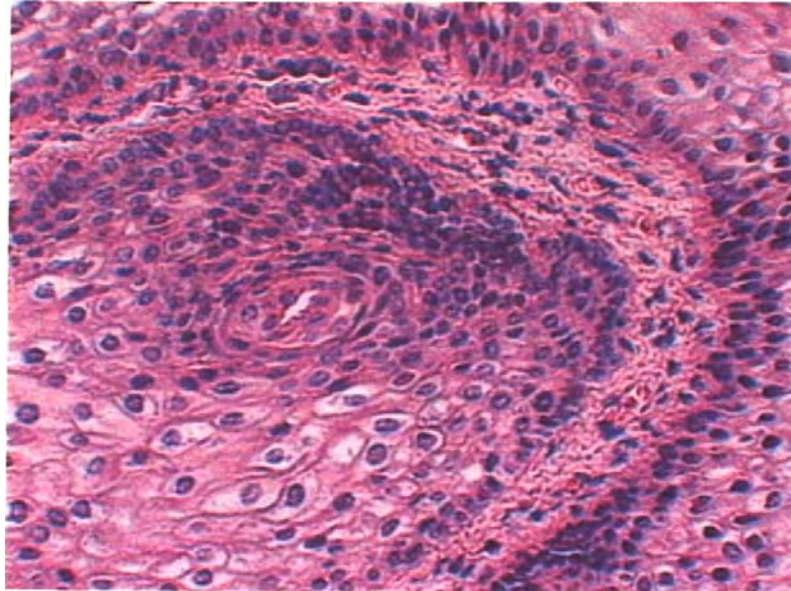


Рис. 1. Сосочок язика, гідропічна дистрофія клітин шипуватого шару, х 40, гематоксилін та еозин

У підслизовому шарі простежувався помірно виражений набряк, особливо в периваскулярних ділянках, де наповнення судин кров'ю було досить повним (рис. 2). Далі розташовувались малі слинні залози, в яких кількість ацинусів в одній частці була від 9 до 12. Разом з тим, відмічалась зернистість або вакуолізація цитоплазми секреторних клітин, у яких ядра були зсунуті в сторону базальної мембрани. При

цьому окремі залози виглядали як кістозно розширені. Крім того, периглобулярно та в товщі м'язового шару диференціювали окремі нервові елементи у вигляді малочисельних, тісно розташованих між собою нервових стовпчиків з вираженим периневральним набряком та дистрофічними змінами (рис. 3). Навколо судин та протоків залоз виділяли забагато волокнистої тканини.

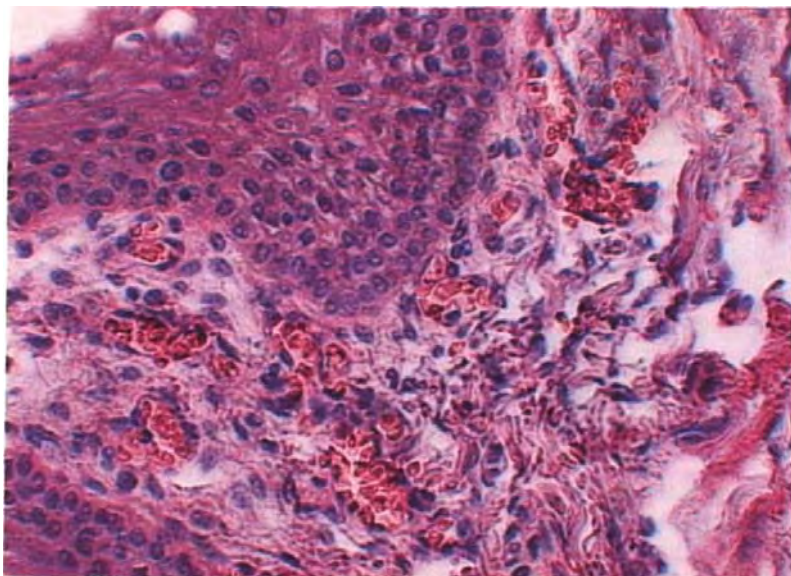


Рис. 2. Зовнішня поверхня язика. Набряк і повнокров'я судин в субепітеліальній зоні язика, х 40, гематоксилін та еозин

У товщі язика спостерігали слабо виражене диференціювання сосочків. При цьому визначались в основному грибовидні та листовидні сосочки, які були вкриті багатошаровим плоским епітелієм (рис. 4). На поверхні сосочків простежувались нерівномірно виражені рогові маси із

включенням у них зерен кератогеаліну, а в клітинах шипуватого шару переважно були встановлені явища гідропічної дистрофії. При цьому в стромі сосочків язика спостерігали набряк на рівні підслизового шару, який був більш вираженим під базальною мембраною та периваскулярно.

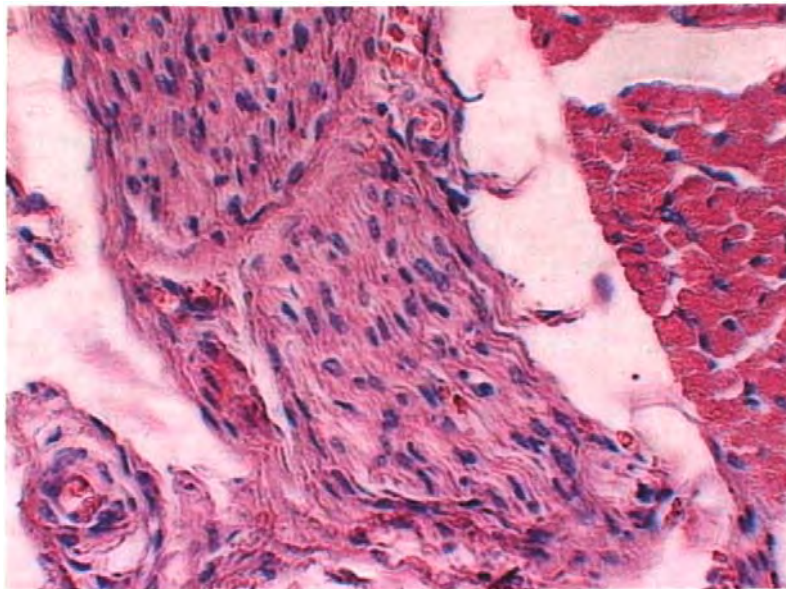


Рис. 3. Нервовий стовпчик в товщі язика. Виражений периневральний набряк та повнокров'я судин периневр'я, х 40, гематоксилін та еозин

В основі окремих грибовидних сосочків визначали нервові елементи з явищами гідропічної дистрофії осьових циліндрів та периневральним набряком. У підслизовому шарі та

місцями в товщі м'язової оболонки зустрічались мілкі групи слизових залоз, які були побудовані з ацинарних структур з явищами гідропічної та зернистої дистрофії клітин (рис. 5).

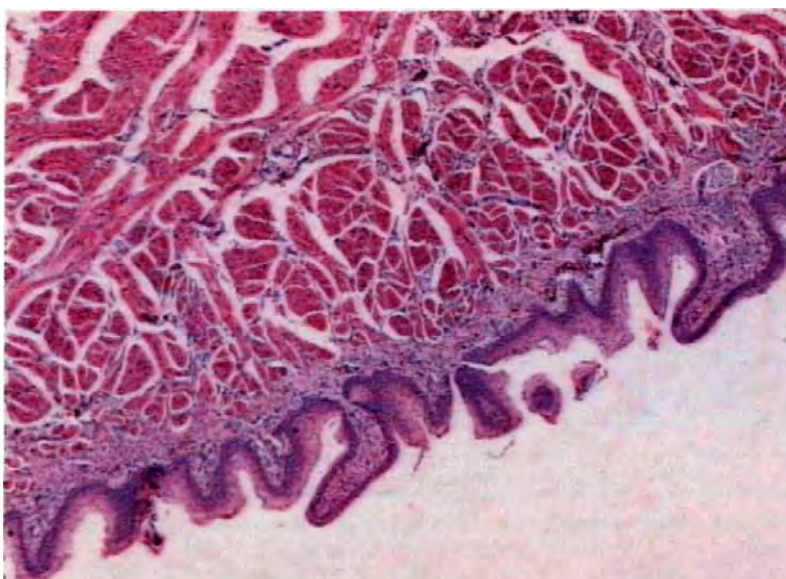


Рис. 4. Загальний вигляд сосочків язика. Набряк субепітеліальної зони. Виражений набряк міжм'язових прошарків, х 40, гематоксилін та еозин

У стромі м'язової оболонки визначався набряк, який був здебільше периваскулярним, а також надлишок елементів волокнистої танини навколо судин. У підслизовому та м'язовому

шарах з великою постійністю виявлялись клітинні елементи лімфогістоцитарного ряду та окремі макрофаги.

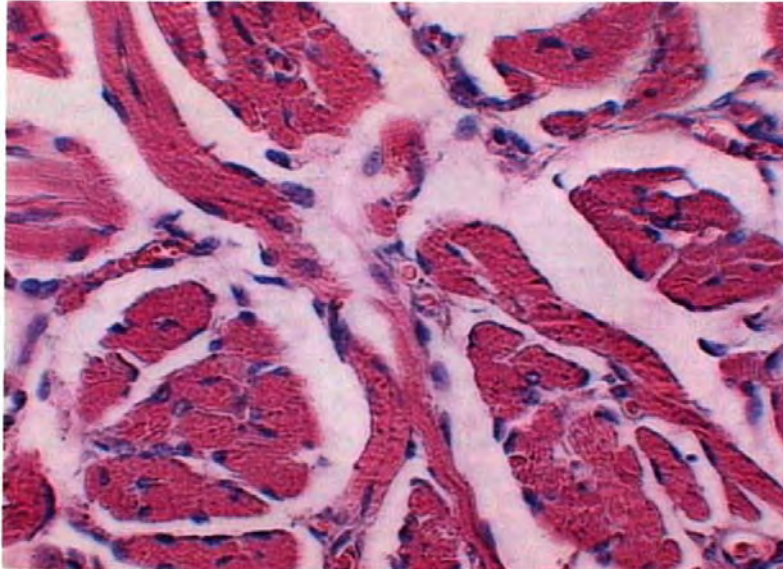


Рис. 5. М'язовий шар язика. Виразений набряк міжм'язової стромы, х 40, гематоксилін та еозин

Морфологічні зміни були виявлені також при дослідженні крупних слинних залоз (підборідні, привушні). Так, заліzysta тканина була, в основному, диференційована на секреторні відділи та протоки. У клітинах ацинусів простежувалась гідропічна дистрофія, накопичувались мілкі еозинофільні гранули. Ядра клітин були відтиснені до базальної мембрани. При цьому протоки мали характерну дворядову вистилку та були місцями

кістозно розширені зі сплюсненням внутрішнього клітинного шару. У таких протоках визначався щільний еозинофільний секрет (рис. 6).

У стромі залози був виразений набряк, зустрічались ділянки крововиливів, навіть місцями досить протяжні. У нервових елементах (гангліях та осьових циліндрах нервових волокон) визначалась гідропічна дистрофія.

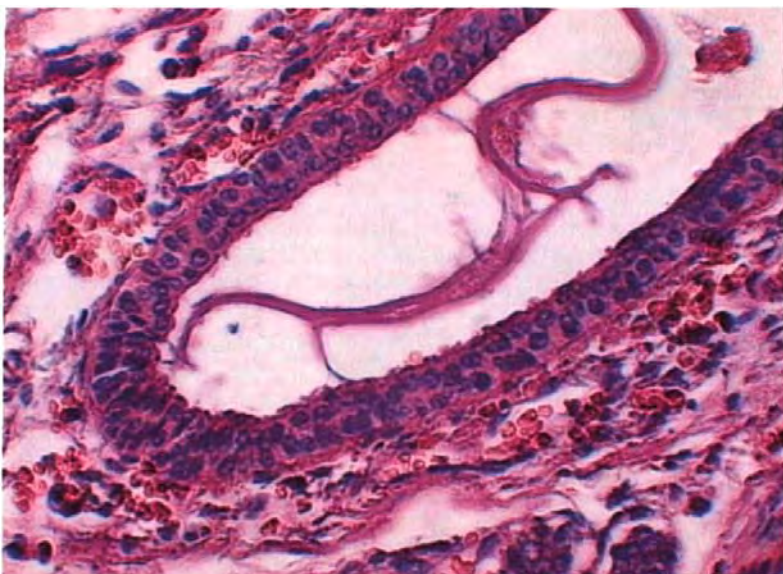


Рис. 6. Вихідна протока привушної слинної залози. Виразений набряк предуктарної зони, повнокров'я судин, ділянки крововиливу. Щільний секрет у просвіті, х 40, гематоксилін та еозин

При оцінці стану зубного зачатку та навколозубних тканин переважали порушення кровообігу в слизовій оболонці ясен та в м'яких тканинах зубного зачатку, а також у близько розташованих навколозубних тканинах.

Разом з тим, було встановлено, що порушення кровообігу залежали від тривалості життя плоду

і новонародженого та з часом збільшувались. При цьому для змін у тканинах зубного сосочка було характерним повнокров'я судин (рис. 7) з рихлим розташуванням клітинних і волокнистих структур (рис. 8). Стінки судин виглядали досить тонкими, а просвіти значно розширеними.

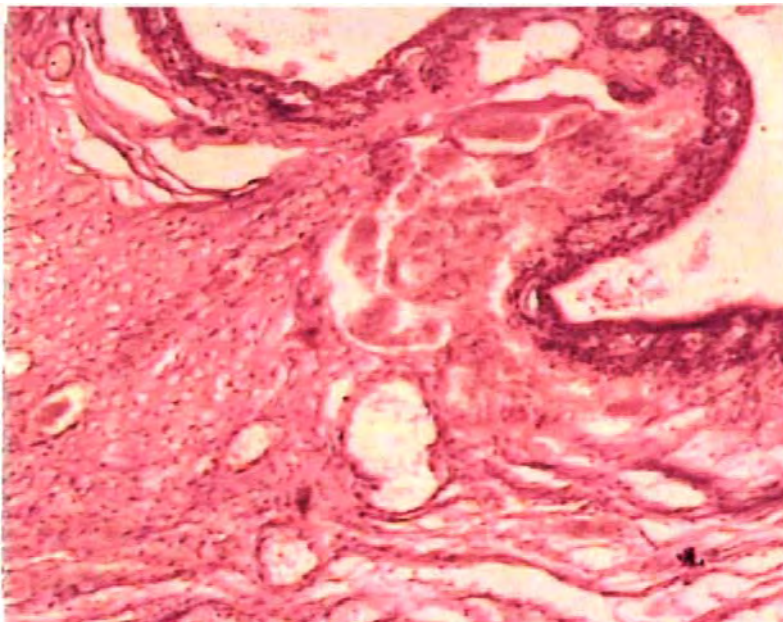


Рис. 7. Повнокров'я зубного сосочка. Фарбування гематоксиліном та еозіном x 100

Однак привертає увагу той факт, що зміни мали місце і в спеціалізованих клітинах – одонтобластах та амелобластах. Так, амелобласти знаходились у стані слабковираженої проліферації. Окремі клітини збільшувались у розмірах за рахунок виникнення в цитоплазмі гранул білкового характеру, які зсовували ядро

до їх базального полюсу. Цитоплазма виглядала нерівномірно профарбованою і відмічалась рихлість епітеліального пласту. В одонтобластах визначали слабковиражену вакуолізацію з просвітленням цитоплазми без ознак проліферативної активності клітин.



Рис. 8. Набряк стромы зубного сосочка. Фарбування гематоксиліном та еозіном x 100

Таким чином, ті зміни, що були встановлені в досліджених органах, складались із дистрофічних та дисциркуляторних, які відрізнялись різним ступенем вираженості в усіх відділах органів порожнини рота.

У першу чергу, дистрофічні зміни були виявлені в епітелії ясен та язика. Саме тут було встановлено збільшення числа рядів клітин у шипуватому шарі та спостерігались очагові процеси ороговіння, в основному в язичі, чого не повинно бути в нормальних умовах. Відомо, що збільшення числа клітинних рядів та поява рогового шару в епітелії порожнини рота є захисною реакцією на дію ряду факторів, у тому числі й механічного характеру. Після усунення причини гістіоархетиктоніка епітеліального шару може нормалізуватися, а при подовженні дії шкідливого фактору виникає стійка дизрегенерація, яка підтримує хронічне запалення (стоматит та глосит).

Дисциркуляторні порушення характеризувались формуванням набряку підслизової основи, розвитком повнокров'я судинного русла та наявністю крововиливу під базальною мембраною епітелію і строною слинної залози. Наявність дисциркуляторних процесів свідчили про гіпоксію тканин, що в окремих випадках при довготривалому перебігу сприяло формуванню склерозу та ще більше поглиблювало саму гіпоксію.

Склеропластичні процеси в слинній залозі розвивались, в основному, навколо ацинусів та протоків. У стані гіпоксії клітини ацинусів піддавались дистрофічним змінам у вигляді гідропічної та зернистої дистрофії, протоки кістозно розширювались, а епітелій піддавався атрофії. Слід враховувати той факт, що в подальшому такі зміни можуть сприяти зміні якості слини та підтримувати явища запалення.

Значно виражені зміни реєстрували в нервових елементах органів порожнини рота. Це стосувалось як нервових гангліїв, так і нервових волокон. У таких елементах були виражені

дистрофічні зміни гангліїчних клітин та осьових циліндрів, а також периневральний набряк і початок ніжноволокнистого склерозу. Такі процеси можуть у подальшому спричиняти порушення нервової збудженості та провідності, що стосується, в основному, смакового аналізатора.

ПІДСУМОК

Виконані морфологічні та морфометричні дослідження дозволили виявити фактори, які сприяють формуванню шкідливих звичок у дітей у ранньому віці. Тому при хронічній механічній дії, особливо довготривалій, в органах порожнини рота можна очікувати появу виражених дистрофічних та склеропластичних процесів, які в подальшому можуть призвести до негативного впливу на зачатки зубів як тимчасової, так і постійної генерації, до порушення процесів диференціювання і регенерації епітеліальної тканини слизової оболонки порожнини рота, язика та ясен, а також до змін дистрофічного й атрофічного характеру з боку малих та великих слинних залоз із кістозними змінами протоків перилобулярним і перидуктальним склерозом, що може сприяти зміні кількості, якості та порушенню її пасажу в порожнині. Крім того, такий шкідливий фактор, як хронічна механічна дія, може призвести до тривалої гіпоксії тканин, яка на ранніх стадіях сприяє розвитку повнокров'я, стазів, периваскулярного набряку з переходом у склеропластичний процес та виникненням атрофічних змін у структурних елементах, а також до пошкодження рецепторного апарату з порушенням діяльності смакового аналізатора, про що свідчать дистрофічні та дисциркуляторні порушення в нервових гангліях та волокнах. Всі вищеперераховані структурно-морфологічні зміни як окремо, так і в сукупності, складають умови для пізнього прорізування зубів, формування раннього карієсу в них, а на більш пізніх етапах розвитку зубощелепної системи – до розвитку патології прикусу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамчик А.А. Вредные привычки и раннее ортодонтическое лечение / А.А. Адамчик // Материалы VII Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., 2009. - С. 16.
2. Біда О.В. Стоматологічне здоров'я дітей молодшого та середнього шкільного віку і критерії його оцінки / О.В. Біда // Укр. стоматол. альманах. – 2007. – № 1. – С. 51-54.
3. Васманова Е.В. Новый подход к профилактике аномалий прикуса / Е.В. Васманова, И.Н. Минаева,

Н.В. Морозова // Достижения в стоматологии и пути совершенствования последипломного стоматологического образования: материалы науч.-практ. конф. – Москва, 2001. – С. 164-165.

4. Даминов Т.О. Роль общих факторов в патогенезе развития деформаций зубочелюстной системы у детей / Т.О. Даминов // Стоматология детского возраста и профилактика. 2001.- №2.- С. 33-36.

5. Деньга О.В. Поширеність зубощелепних аномалій і карієсу зубів у дітей у період раннього

змінного прикусу / О.В. Деньга, Б.М. Мірчук., М. Раджаб // Укр. стоматол. альманах. – 2004. – № 3-4. – С. 49-52.

6. Колісник Д.А. Стоматологічний статус у хворих із остеопорозом / Д.А. Колісник, Ю.І. Силенко // Укр. стоматол. альманах. – 2007. – № 4. – С. 22-24.

7. Кузнецов С.М. Социально-экономические факторы, обуславливающие уровень здоровья населения (по материалам последних диссертационных работ в области социальной медицины) / С.М. Кузнецов, Р.И. Сошникова // Экономика и здравоохранение. — 1998. — № 3. — С. 36-41.

8. Савичук Н.О. Стоматологічне здоров'я дітей, методологічні підходи та критерії його оцінки / Н.О. Савичук, О.В. Клітинська // Соврем. стоматология. – 2008. – № 1. – С. 94-98.

9. Хетагурова Л.К. Распространенность зубочелюстных аномалий и организация ортодонтической помощи детскому населению республики Северная Осетия - Алания : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 / Хетагурова Людмила Константиновна. – Москва, 2006. – 27 с.

10. Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива / Л.О. Хоменко // Наук. Вісн. Націонал. ун-ту ім. О.О. Богомольця «Стоматологічне здоров'я – дітям України». – 2007. – №3. – С. 11-14.

11. Cohen L.K. Social psycholological factors associated with malocclusion / L.K. Cohen // Int. Dent. J. – 2000. – Vol. 20, N 4. – P. 643-653.

12. Graber T.M. Orthodontics current principles and techniques / T.M. Graber, R.L. Vanarsdall. – 2nd ed. - St.Louis; Baltimore; Boston; Chicago; London; Madrid; Philadelphia; Sydney; Toronto: Mosby, 2004. - 965 p.

13. Oral manifestations of systemic diseases / B. Swinson, H. Witherow, P. Norris, T. Lloyd // Hosp. Med. – 2004. – Vol. 65. – P. 92-99.

14. Subtelny J.D. Early Ortodontic treatment / J.D. Subtelny. – DDS. – MS, 2012. – 320 p.

15. Subtelny J.D. To treat or not to treat / J.D. Subtelny // Int. Dent. J. – 2007. – Vol. 23, N 2. – P. 292-302.

16. Yami E.A.Al. Assessment of dental and facial aesthetics in adolescents / E.A.Al. Yami, A.M. Kuijpers-Jagtman, M.A. Van't Hof // Eur. J. Orthodontics. —2000. – Vol. 20, N 3. – P. 399-405.

REFERENCES

1. Adamchik AA. [Bad habits and early orthodontic treatment]. Materials of the VII International Conference of maxillofacial surgeons and dentists. Sankt-Peterburg, Russian Federation; 2009. Russian.

2. Kuznetsov SM, Soshnikova RI. [Socio-economic factors that contribute to the health of the population (based on the last of theses in the field of social medicine)]. *Ekonomika i zdavookhranenie*. 1998;3:36-41. Russian.

3. Savychuk NO, Klityns'ka OV. [Dental health of children, methodological approaches and criteria for its evaluation]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2008;1:94-98. Ukrainian.

4. Khomenko LO. [Dental health of children in Ukraine, reality, perspective]. *Stomatologichne zdorov'ja – ditjam Ukrai'ny*. 2007;3:11-14. Ukrainian.

5. Den'ga OV, Mirchuk BM, Radzhab M. [The prevalence of teeth anomalies and tooth caries in children during early alternating bite]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2004;3-4:49-52. Ukrainian.

6. Kolisnyk DA, Sylenko JuI. [Dental status in patients with osteoporosis]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2007;4:22-24. Ukrainian.

7. Subtelny JD. Early Ortodontic treatment. *DDS. MS*, 2012;320.

8. Subtelny JD. To treat or not to treat. *Int. Dent. J*. 2007;23(2):292-302.

9. Vasmanova EV, Minaeva IN, Morozova NV. [A new approach to the prevention of malocclusion].

Materials science conference: Advances in dentistry and ways to improve postgraduate dental education. Moskva, Russian Federation, 2001;164-5. Russian.

10. Cohen LK. Social psycholological factors associated with malocclusion. *Int. Dent. J*. 2000;20(4):643-53.

11. Yami EAAL, Kuijpers-Jagtman AM, Van't Hof MA. Assessment of dental and facial aesthetics in adolescents. *European journal of Orthodontics*. 2000;20(3):399-405.

12. Graber TM, Vanarsdall RL. Orthodontics current principles and techniques. - 2nd ed. St.Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby, 2004;965.

13. Bida OV. [Dental care for children of elementary and middle school age and Assessment Criteria]. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2007;1:51-54. Ukrainian.

14. Daminov TO. [The role of the common factors in the pathogenesis of dental system deformities in children]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2001;2:33-36. Russian.

15. Khetagurova LK. [The prevalence of denoalveolar anomalies and organization of orthodontic care for children's population of the Republic of North Ossetia - Alania: autoabstract 14.00.21]. *GOU VPO MGMSU Roszdrava*. Moskva, 2006;26-27. Russian.

16. Swinson B, Witherow H, Norris P, Lloyd T. Oral manifestations of systemic diseases. *Hosp. Med*. 2004;65:92-99.

Стаття надійшла до редакції
07.12.2015

УДК 616.314-089.23-053.2

І.В. Ковач
Я.В. Лавренюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»
(зав. - д. мед. н., проф. І.В. Ковач)

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of pediatric dentistry
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: detstom-dnepr-kaf@ukr.net

Ключові слова: діти, стоматологічна захворюваність, ортодонтичне лікування
Key words: children, dental morbidity, orthodontic treatment

Реферат. *Общая характеристика стоматологической заболеваемости у детей на фоне ортодонтического лечения. Ковач И.В., Лавренюк Я.В. Широкое распространение ортодонтических методов лечения показало также достаточно высокий риск осложнений в ходе применения различных аппаратов. Целью нашего исследования было определить общую характеристику стоматологической заболеваемости у детей на фоне ортодонтического лечения. По результатам исследования наиболее распространенными патологиями детей с ортодонтическими проблемами являются кариес зубов (87,8-92,9%) и хронический катаральный гингивит (81,2-84,1%). Распространенность различных видов патологии слизистой оболочки и мягких тканей полости рта у обследуемых детей составила 30,5-32,9%. Некариозные поражения твердых тканей зубов встречались у 39,5-40,9% обследованных детей, местную гипоплазию эмали наблюдали у 42,9%, доля системной гипоплазии эмали составила 17,8%, признаки гиперестезии эмали обнаружены у 9,6%, а клиновидные дефекты - у двух детей.*

Abstract. *General characteristics of dental morbidity in children against orthodontic treatment. Kovach I.V., Lavrenyuk Y.V. A wide spread of orthodontic treatment showed a fairly high risk of complications developed from the use of various devices. The aim of our study was to determine the general characteristics of dental morbidity in children with orthodontic treatment. According to the survey the most common pathologies in children with orthodontic problems are dental caries (87,8-92,9%) and chronic catarrhal gingivitis (81.2-84.1%). The prevalence of different types of diseases of the mucous membrane and soft tissues of the oral cavity in children surveyed was 30.5-32.9%. Non-caries lesions of dental hard tissues occurred in 39.5-40.9% of the children surveyed, local enamel hypoplasia was observed in 42.9%, systemic enamel hypoplasia made up 17.8%, signs of hypersensitivity of enamel were found in 9.6%, and the wedge defects – in two children.*

Аномалії будови зубощелепної системи спостерігаються у третини дітей і підлітків України [1, 4, 5]. Порушення оклюзії зубних рядів не тільки підвищують ризик стоматологічних захворювань і ускладнюють процес підготовки їжі до перетравлювання і засвоєння, але і створюють естетичні та пов'язані з ними психологічні проблеми. Одним з пріоритетних і поширених методів лікування в ортодонтії є застосування незнімної апаратури.

Широке поширення ортодонтичних методів лікування показало також і досить високий ризик ускладнень у ході застосування різноманітних апаратів. Частота та інтенсивність ускладнень при ортодонтичному лікуванні залишаються значними. Опубліковані дані про те, що у дітей з зубощелепними аномаліями зміни в пародонті спостерігаються частіше, ніж у дітей з фізіоло-

гічним прикусом [2, 3]. Ці зміни характеризуються розвитком гінгівіту і пародонтиту, що супроводжується резорбцією альвеолярного краю у дітей зі скупченим положенням зубів, вертикальними аномаліями оклюзії. Саме ортодонтичне лікування також може сприяти виникненню й розвитку гінгівіту. Провідну роль у виникненні гінгівіту відводять погіршенню гігієнічного стану порожнини рота, що відбувається в результаті скупчення мікроорганізмів у множинних пунктах ортодонтичних апаратів. Поява гінгівіту також може бути зумовлена механічним подразненням тканин маргінального пародонту елементами ортодонтичної апаратури [7, 9].

У зв'язку з тим, що профілактика основних стоматологічних захворювань, насамперед, передбачає ретельне клініко-епідеміологічне

вивчення патологій, складання відповідної профілактичної програми нами розпочато саме з епідеміологічних досліджень стоматологічної захворюваності серед дітей з ортодонтичними патологіями. Для мотивації до виконання призначень лікаря – стоматолога пацієнта необхідно інформувати про стан тканин у порожнині рота в динаміці спостереження [6, 8]. Наше дослідження спрямоване на вивчення і оцінку стану твердих тканин зубів, тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота у дітей з ортодонтичними проблемами.

Метою дослідження було визначення загальної характеристики стоматологічної захворюваності у дітей на тлі ортодонтичного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

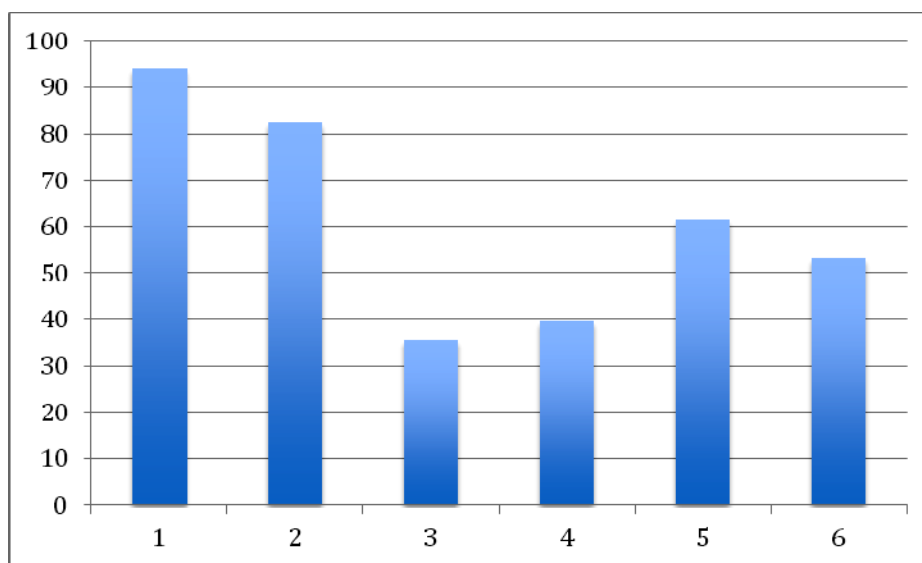
Для загальної характеристики, структурного аналізу стоматологічної захворюваності нами було обстежено всього 157 дітей з ортодонтичною патологією від 7 до 16 років. Всі обстежені діти звернулись за консультацією і

лікуванням до кафедри дитячої стоматології ДЗ “ДМА МОЗ України”.

Серед них – 87 дівчат, що становить 55,4%, та 70 хлопчиків, і це відповідає 44,6%. Всі обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від способу лікування ортодонтичної патології: 1 група – це 58 хворих (36,9%) зі знімною ортодонтичною апаратурою, у деяких пацієнтів відзначали 2 пластиночні апарати; 2 група становила 56 хворих (35,7%) з незнімними ортодонтичними конструкціями (з брекет-системами) в порожнині рота, а до 3 групи увійшли 43 дитини (27,4%) з ортодонтичною патологією без будь-якого лікування. У кожній групі у пацієнтів вивчали показники гігієни порожнини рота та стан тканин пародонту за індексною оцінкою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характер скарг, що пред'являються спостережуваними дітьми та їх батьками, представлений на рисунку.



Примітки: 1 – кровоточивість, 2 – біль, 3 – печіння, 4 – неприємний запах, 5 – розпирання, 6 – слинотеча.

Основні скарги дітей з ортодонтичними конструкціями

Як свідчать дані рисунку, провідні позиції в скаргах у спостережуваних дітей займали біль і кровоточивість ясен (82,3% та 94,1% відповідно). При цьому біль з'являвся не тільки в яснах, а й на слизовій оболонці губ, щік, піднебіння.

Біль у ділянці уражених ясен з'являвся у всіх випадках при прийомі твердої їжі та під час чищення зубів.

Привертає увагу, що у переважної більшості хворих (77%) кровоточивість з'являлася тільки під час чищення зубів, у 5% кровоточивість була

лише при прийомі твердої їжі, а в 1/4 хворих кровоточивість відзначалася як при чищенні зубів, так і при прийомі твердої їжі.

Крім цього, досить часто спостережуваних дітей турбували слинотеча – в 53,1% випадків, відчуття печіння і розпирання в ділянці ясен спостерігалися в 35,5% і 61,3% випадків відповідно.

Поряд з цим, у 39,7% дітей спостерігався неприємний запах з рота, джерелом якого був зубний наліт.

Вищевказані суб'єктивні ознаки стоматологічних захворювань підтверджувалися результатами обстеження порожнини рота. Структура виявлених стоматологічних захворювань в обстежених дітей, представлених у таблиці 1, характеризується широким спектром змін органів порожнини рота.

Дані зіставлення стоматологічної захворюваності пацієнтів обстежених груп показали, що найбільш поширеними патологіями дітей з ортодонтними проблемами є карієс зубів (87,8-92,9%) і хронічний катаральний гінгівіт (81,2 – 84,1%).

Необхідно також відзначити, що показник ураженості хронічним гіпертрофічним гінгівітом

у групі дітей зі знімними ортодонтними конструкціями становив 32,8%, у групі дітей з незнімною апаратурою – 35,6% та в групі, де ортодонтне лікування не проводилося – 34,9% відповідно.

Поширеність різних видів патології слизової оболонки і м'яких тканин порожнини рота в обстежуваних дітей становила 30,5-32,9%. Найбільш часто зустрічали запальні зміни ясенного краю, на другому місці – травматичні ураження СОПР (декубітальні афти на слизовій оболонці щік, губ, піднебіння) – 10,1-28,9%, ураження губ (ангулярний та метеорологічний хейліт) діагностували в 13,2-15,3% випадків.

Таблиця 1

Структура стоматологічної патології в обстежених дітей, (%)

Стоматологічні патології	Діти зі знімними ортодонтними конструкціями n=58	Діти з незнімними ортодонтними конструкціями n=56	Діти з ортодонтними патологіями без лікування n=43
Карієс зубів	89,7	92,9	87,8
Хронічний катаральний гінгівіт	81,2	84,1	81,4
Хронічний гіпертрофічний гінгівіт	32,8	35,6	34,9
Алергічний стоматит	25,5	20,1	-
Травматичні афти СОПР	28,9	39,2	10,1
Некаріозні ураження зубів	39,5	40,7	40,9
Ангулярний хейліт	15,3	13,2	14,8
Десквамативний глосит	10,2	9,7	10,4
Захворювання СНЩС	5,2	5,4	4,7

Обстеження СОПР у дітей у групах з незнімними та знімними ортодонтними конструкціями виявило випадки алергічного стоматиту. При огляді порожнини рота виявлені ділянки гіперемії правильної округлої форми на слизовій оболонці щік у місцях контакту з ортодонтною конструкцією і гіперемії слизової оболонки ясен у пришийковій ділянці зубів. При макрогістохімічному забарвленні виявлені зони хронічного запалення на слизовій оболонці в пришийковій зоні, що більше вказувало на токсичну реакцію, ніж на наявність травматичного компоненту.

З некаріозних уражень зубів під час комплексного стоматологічного обстеження дітей з ортодонтними патологіями реєстрували локальну й системну гіпоплазії емалі, гіперестезію

емалі, клиновидні дефекти. Так, некаріозні ураження твердих тканин зубів зустрічалися в 39,5-40,9% обстежених дітей, місцеву гіпоплазію емалі спостерігали в 42,9% частіше на нижніх центральних і бічних різцях та верхніх премолярах, частка системної гіпоплазії емалі становила 17,8%, ознаки гіперестезії емалі виявлені в 9,6%, а клиновидні дефекти – у двох дітей.

Позаротове обстеження СНЩС показало відсутність вираженої патології. При виявленні скарг, зовнішньому огляді та пальпації скронево-нижньощелепного суглоба встановлено, що у 8 дітей була патологія в артикуляційній функції СНЩС (4,7-5,4%). Вона виражалася в наявності болю, клацання і хрусту в суглобах, обмеженості відкривання рота, зигзагоподібному зсуві

нижньої щелепи вліво або вправо, асинхронному русі головок СНЩС.

Враховуючи високу питому вагу захворювань тканин пародонту та карієсу зубів серед стоматологічної патології в обстежених дітей в усіх групах, проведено аналіз структури ураженості твердих тканин зубів каріозним процесом з урахуванням поділу дітей за віком залежно від виду прикусу (постійний та змінний).

Отримані результати за поширеністю й інтенсивністю каріозного процесу у дітей з ортодонтичною патологією свідчать про високі цифрові значення досліджуваних показників за оцінкою ВООЗ (табл. 2). Так, у обстежених дітей зі змінними ортодонтичними конструкціями у віці 7-11 років поширеність каріозного процесу

становила $93,3 \pm 4,78\%$, у період постійного прикусу в цій групі дітей розповсюдженість карієсу зубів становила $86,1 \pm 4,42\%$. У групі дітей, які ще не почали ортодонтичне лікування, також спостерігались високі показники розповсюдженості й інтенсивності карієсу зубів. У період змінного прикусу частіше реєстрували ускладнення в компоненті "К" (карієс) та компоненті "П" (пломбовані зуби). Найгіршими показниками індексів карієсу зубів виявилися в групі дітей з незнімними ортодонтичними конструкціями в порожнині рота. Так, у дітей цієї групи в період змінного прикусу розповсюдженість каріозного процесу становила $94,8 \pm 4,86\%$, а в період постійного прикусу – $91,0 \pm 4,67\%$ при інтенсивності $KPIV_3 + kp_3 / KPIV_3$, $5,69 \pm 0,29$ й $4,85 \pm 0,25$ відповідно.

Таблиця 2

Показники захворюваності карієсом зубів у дітей з ортодонтичною патологією (M±m)

Індекси	Діти зі знімними ортодонтичними конструкціями		Діти з незнімними ортодонтичними конструкціями		Діти з ортодонтичними патологіями без лікування	
	7-11 років n=28	12-16 років n=30	7-11 років n=26	12-16 років n=30	7-11 років n=23	12-16 років n=20
Розповсюдженість карієсу зубів (%)	93,3±4,78	86,1±4,42	94,8±4,86	91,0±4,67	90,4±4,64	85,2±4,37
$KPIV_3 + kp_3 / KPIV_3$	5,45±0,28	4,72±0,24	5,69±0,29	4,85±0,25	5,42±0,28	4,71±0,24
$KPIV_n + kp_n / KPIV_n$	8,09±0,41	6,78±0,35	8,48±0,43	6,92±0,35	8,05±0,41	6,59±0,34

ВИСНОВКИ

1. Отримані шляхом епідеміологічного дослідження результати підтверджують дані про зв'язок виникнення і розвитку стоматологічних захворювань з наявністю ортодонтичної патології та видами ортодонтичних конструкцій.

2. Найбільш поширеними стоматологічними захворюваннями у дітей на тлі ортодонтичного

лікування є карієс зубів (87,8-92,9%) і хронічний катаральний гінгівіт (81,2-84,1%).

3. Найвищі показники ураження твердих тканин зубів і зростання інтенсивності карієсу встановлено у дітей з незнімними ортодонтичними конструкціями в порожнині рота.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дорошенко С.І. Розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій, а також дефектів зубів і зубних рядів серед дітей шкільного віку м. Києва / С.І. Дорошенко, Є.А. Кульгінський, Ю.В. Ієвляєва // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С.76-81.
 2. Каськова Л.Ф. Біохімічні показники ротової рідини дітей із зубощелепними аномаліями / Л.Ф. Каськова, К.В. Марченко // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Т. 15, № 3-4. – С. 91.
 3. Макеев В.Ф. Частота зубощелепних аномалій та стан гігієни порожнини рота у школярів м.Львова /

В.Ф. Макеев, Б.М. Мірчук, О.Б. Завойко // Вісник стоматології. – 2007. – № 3. – С. 32-34.
 4. Потапчук А.М. Розповсюдженість зубощелепних аномалій у школярів м.Сваляви і м.Рахова / А.М. Потапчук, О.Ю. Рівіс // Матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю студентів та молодих вчених. – Ужгород: Ужгород. нац. ун-т, 2011. – С. 53-54.
 5. Потапчук А.М. Розповсюдженість зубощелепних аномалій у школярів Ужгородського району / А.М. Потапчук, О.Ю. Рівіс, М.В. Рівіс // Матеріали ІІ

міжнар. стоматологічної конф. студентів та молодих вчених. – Ужгород: Ужгород. нац. ун-т, 2013. – С. 70-72.

6. Adams R.J. The effects of fixed orthodontic appliances on the carogenicity, quantity and microscopic morphology of oral lactobacilli / R.J. Adams // J. Oral Med. – 2003. – Vol. 22, N 3. – P. 88-99.

7. Sallum E.J. Clinical and microbiologic changes after removal of orthodontic appliances / E.J. Sallum, D.F. Nouer, M.I. Klein [et al.] // Am. J. Orthod.

Dentofacial Orthop. – 2004. – Vol. 126, N 3. – P. 363-366.

8. Ericsson I. The combined effects of plaque and physical stress on periodontal tissues / I. Ericsson // J. Clin. Periodontol. – 2006. – Vol. 13, N 10. – P. 918-922.

9. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures / V.S. Lucas, J. Omar, A. Vieira, G.J. Roberts // Eur. J. Orthod. – 2012. – Vol. 24, N 3. – P. 293-301.

REFERENCES

1. Doroshenko SI. [Prevalence of dento-alveolar anomalies and deformities, and defects of teeth and dentition in children of school age]. Visnyk stomatologii'. 2009;2:76-81. Ukrainian.

2. Kaskova LF. [Biochemical indicators of oral fluid of children with dental anomalies]. Problemy ekologii' ta medycyny. 2011;15(3-4):91. Ukrainian.

3. Makeyv VF. [The frequency of dento-alveolar anomalies and state of oral health in school children of Lviv]. Visnyk stomatologii'. 2007;3:32-34. Ukrainian.

4. Potapchuk AM. [Prevalence of dento-alveolar anomalies in school children of Svalyava and Rakhiv]. Materials of IX scientific conference with the international participation of students and young vchenyh. Uzhgorod: Uzhgorods'kuy nacional'nyuy universytet. 2011;53-54. Ukrainian.

5. Potapchuk AM. [Prevalence of dento-alveolar anomalies in school children in Uzhgorod district].

Proceedings of the Second International Dental Conference of students and young vchenyh. Uzhgorod: Uzhgorods'kuy nacional'nyuy universytet. 2013;70-72. Ukrainian.

6. Adams RJ. The effects of fixed orthodontic appliances on the carogenicity, quantity and microscopic morphology of oral lactobacilli. J. Oral Med. 2003;22(3):88-99.

7. Sallum EJ, Nouer DF, Klein MI [et al.] Clinical and microbiologic changes after removal of orthodontic appliances. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 2004;126(3):363-6.

8. Ericsson I. The combined effects of plaque and physical stress on periodontal tissues. J. Clin. Periodontol. 2006;13(10):918-22.

9. Lucas VS, Omar J, Vieira A, Roberts GJ. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. Eur. J. Orthod. 2012;24(3):293-301.

Стаття надійшла до редакції
07.12.2015



УДК 612.6-055.1:614.8.026.1-07-084:711.454

А.М. Сердюк,
Е.М. Білецька*,
В.П. Стусь*,
Н.М. Онул*

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКІВ ПРОМИСЛОВИХ ТЕРИТОРІЙ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ДОНОЗОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України»
вул. Попудренка, 50, Київ, 02094, Україна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

SI «Institute of Hygiene and Medical Ecology name OM Marzeev NAMS Ukraine»

Popudrenka st., 50, Kyiv, 02094, Ukraine

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

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, чоловіки, фертильність, ризик, низькодозовий вплив, хімічне забруднення, важкі метали, профілактика

Key words: reproductive health, men, fertility, risk, low dose influence, chemical pollution, heavy metals, prevention

Реферат. Репродуктивное здоровье мужчин промышленных территорий: факторы риска, донозологическая диагностика, профилактика. Сердюк А.М., Белецкая Э.Н., Стусь В.П., Онул Н.М. Ухудшение состояния окружающей среды в XX-XXI веке под влиянием химических, физических, радиационных и ряда других факторов является не только и не столько экологической катастрофой современности, сколько непосредственной угрозой здоровью и жизни человеческого общества в целом. В ряду наиболее значимых для здоровья населения факторов лидирующее место занимают химические, поскольку, начиная с 1957 г. в мире синтезировано более 50 млн химических веществ, но только 15% из них имеют токсикологическую оценку, а 30% заболеваний населения в Европе связано с химическим фактором (ЕСНА-ЕХА). Химический «прессинг» обуславливает существенное снижение воспроизводимости населения стран Европы, а для условий Украины позволяет утверждать о масштабной депопуляции, среди возможных причин которой значительная роль принадлежит ухудшению репродуктивного потенциала населения, в частности мужчин, чему и посвящена данная работа. Нами, на основании глубокого анализа литературы, комплексных эколого-гигиенических, эпидемиологических и натуральных клинико-гигиенических исследований осуществлена идентификация маркеров экспозиции, прогностически значимых маркеров влияния для ранней диагностики расстройств генеративной системы мужчин в условиях низкодозового влияния ксенобиотиков, получены убедительные доказательства экологической детерминированности болезней мочеполовой системы и снижения фертильности, разработаны научно обоснованные принципы управления риском развития экологически детерминированной репродуктивной патологии мужчин.

Abstract. Reproductive health of men of industrial areas: risk factors, donosological diagnostics, prevention. Serdyuk A.M., Biletska E.M., Stus V.P., Onul N.M. Deterioration of the environment in the XX-XXI century under the influence of chemical, physical, radiological and other factors is not only and not just an ecological catastrophe of modern times, but a direct threat to the health and life of human society as a whole. Among the most important factors influencing people's health occupy chemical the leading place, because since 1957 more than 50 million chemical substances were synthesized, but only 15% of them have a toxicological evaluation, and 30% of the diseases in Europe are associated with chemical factor (ECHA-EHA). Chemical "pressing" determines a significant reduction in the reproduction of the population of Europe, and for Ukraine it means a large-scale depopulation, among possible reasons of which a significant role belongs to the deterioration of the reproductive capacity of population, men in particular, and this work is devoted to this problem. On the basis of profound analysis of literature data, complex ecologic-hygienic researches we identified markers of exposure, prognostically significant markers of impact for the early diagnostics of disorders of male generative system in conditions of low-dose impact of xenobiotics. We achieved convincing evidence of ecologically determined character of unogenital diseases and fertility decrease, we developed scientifically-justified principles of management of risk of development of ecologically-determined reproductive pathology in men.

Стрімкий розвиток людства протягом XX-XXI століття створив ноосферу і техносферу планети, сформувавши, на жаль, низку різноманітних викликів для здоров'я людини, яке

виявилось слабкою його ланкою, тісно пов'язаною із загальнобіологічним законом конвергенції, тобто невідповідності обмеженої адаптації організму потужному техногенному тиску.

А відтак, здоров'я людини стало «бранцем» негативного впливу ним же спотвореного довкілля. Серед строкатого спектру чинників впливу саме хімічні мають найвищу небезпеку, оскільки вони, з одного боку, найменш вивчені, а з іншого – являють собою найбільш суттєву та різко зростаючу екологічну загрозу [7, 10, 16].

Так, з 1957 р., за даними системи CAS ООН, у світі синтезовано понад 50 млн хімічних речовин, але лише 15% з них мають токсикологічну оцінку, 30% захворювань населення в Європі пов'язано з хімічним чинником (ЕСНА-ЕХА).

Саме ці обставини визначили на Міжнародному Самміті «РНО+20» стурбованість наукової спільноти щодо загроз неінфекційних захворювань людства як головної проблеми стабільного розвитку у ХХІ столітті та необхідність сформувати Міжнародну концепцію факторної профілактики неінфекційних захворювань, якої дотримується і наша країна.

Суттєве гальмування відтворюваності населення країн Європи для умов України дозволяє стверджувати про масштабну депопуляцію в державі як ключовий показник якості здоров'я і життя людини [4].

Серед усіх можливих причин цього процесу лєвова частка належить погіршенню репродуктивного потенціалу населення внаслідок впливу негативних чинників екологічно спотвореного довкілля у багатьох країнах Європи, а тому на Міжнародній конференції у 1994 р. в Каїрі під егідою ООН було прийнято акт про репродуктивне здоров'я людини як головного пріоритету для національних програм охорони здоров'я, що віддзеркалює рівень екологічного, соціального та економічного благополуччя країн. Попри високу жорсткість репродуктивної функції людини, вона виявляється високочутливою до дії хімічних чинників та активно вивчається фахівцями клінічної і профілактичної медицини [1, 3, 8, 15, 16, 20, 22].

Пріоритетний напрямок у цій галузі донедавна належав вивченню переважно жіночого репродуктивного здоров'я [1, 3, 5]. Проте експерти ВООЗ, провідні вчені ініціюють широке вивчення проблеми погіршення репродуктивного потенціалу не лише жінок, але й чоловіків [10, 17, 24, 26, 28, 30]. Адже на сьогоднішній день частота безплідного шлюбу становить 10-15% у різних популяціях і в 40-50% випадків причина безпліддя пов'язана з порушенням фертильності чоловіків [23, 32]. Підтвердженням останньому є динаміка змін показників норми еякуляту в чоловіків за останні 70 років [13]: зниження об'єму еякуляту на 62,5%, концентрації сперматозоїдів та їх рухливості – на 75% та 60% відповідно.

Тому метою нашої роботи була ідентифікація маркерів експозиції, прогностично значущих маркерів впливу для ранньої діагностики розладів генеративної системи в умовах низькодозового впливу ксенобіотиків з наступною розробкою науково-обґрунтованих принципів управління ризиком розвитку екологічно детермінованої репродуктивної патології у чоловіків.

Для досягнення мети роботи проведено комплексні еколого-гігієнічні, епідеміологічні, натурні клініко-гігієнічні дослідження, які стали основою подальшого наукового обґрунтування розробки, впровадження профілактичних заходів та оцінки їх ефективності.

Несприятлива екологічна ситуація в країні і, особливо, промислових регіонах, створює високий рівень техногенного навантаження його мешканців, а тому привертає всебічну увагу вчених. Нашими багаторічними дослідженнями встановлено, що тривале й потужне промислове забруднення довкілля сельбищних територій сформувало високий рівень та гетерогенність хімічного навантаження в усіх життєзабезпечуючих і депонуючих середовищах як у кількісному, так і в якісному відношеннях, яке, проте, здебільш знаходиться в межах відповідних гігієнічних нормативів, хоча в 1,2-30,0 разів перевищує фонові рівні.

Внаслідок складного і багатоетапного процесу міграції абсолютні концентрації ВМ в різних середовищах змінюються по-різному. При цьому несприятлива еколого-гігієнічна ситуація атмосфери, гідро- та літосфери формує підвищений вміст техногенних забруднювачів у харчовій сировині та харчових продуктах, який в 1,4-23,0 рази перевищує фонові рівні. При цьому відзначається дефіцит есенціальних мікроелементів – цинку та міді – на 10,4-84,4 % від їх біологічних норм у харчових продуктах [9].

Виходячи з виявлених нами особливостей кумуляції металів на усіх ланках міграційних ланцюгів, абсолютно природною є та обставина, що організм людини рано чи пізно включається в цей процес і з загальнобіологічних позицій стає найбільш значущою ланкою кругообігу ВМ у навколишньому середовищі. Виявлені нами особливості забруднення об'єктів довкілля промислового регіону токсичними ВМ зумовлюють специфіку їх надходження до організму. Так, харчовий раціон чоловічого населення промислового регіону характеризується підвищеним вмістом свинцю та кадмію, що хоч і відповідає рівням ДДН, проте в 4,4-8,4 разу перевищує аналогічні дані для незабруднених територій. На фоні контамінації усіх життєзабезпечуючих

середовищ токсичними ВМ спостерігається дефіцит есенціальних мікроелементів, зокрема цинку, який сягає 14,6-20,9%.

Важливою складовою доказовості екологічної детермінованості стану здоров'я населення є донозологічна діагностика за показниками вмісту та/чи активності різних біомаркерів впливу [19, 25, 29, 31]. У цій площині нами виявлено небезпечну особливість – на тлі несприятливої екологічної ситуації, особливо у промислових містах, деформація харчування населення зумовлює високу питому вагу поширеності полімікроелементозів, яка спостерігається у 28-47,5% чоловіків.

Так, концентрації найбільш поширених поллютантів – свинцю та кадмію у біосубстратах чоловіків промислових міст в 1,2-8,5 разів перевищують результати досліджень контрольної території та нормативні рівні [14, 29]. Концентрація абіотичних металів у крові фертильних чоловіків виявилась в 1,2-1,3 разу вищою порівняно з їх вмістом у еякуляті, а рівень металів у спермі безплідних чоловіків – в 1,3-2,2 разу вищим порівняно з показниками фертильної групи. Така ситуація, на нашу думку, спричинена як кумулятивними властивостями металів, так і недосконалістю методів їх визначення та гігієнічної регламентації у об'єктах довкілля. При цьому, вміст токсикантів у біосубстратах мешканців індустріально розвинутих міст не тільки перевищує допустимий рівень, а відповідає такому, що формує потенційну загрозу репродуктивному здоров'ю сучасних та майбутніх поколінь [19, 30].

Одночасно в організмі спостерігається дефіцит ключового для репродуктивної системи чоловіків мікроелементу – цинку, рівень якого в біосубстратах чоловіків в 1,2-3,0 рази нижчий порівняно з фізіологічним рівнем, даними літератури [18, 25, 29, 31] та результатами досліджень у контрольному місті, що, ймовірно, зумовлено як низьким рівнем добового його надходження, так і доведеним у наших дослідженнях існуванням біологічного антагонізму з токсичними металами – Pb, Cd. При цьому вміст цинку в еякуляті фертильних чоловіків у 30,2 разу вищий порівняно з його рівнем у крові та в 9,3 разу – ніж у спермі безплідних чоловіків і доводить виключно важливу роль цинку в процесах сперматогенезу [18, 27].

Наше концептуальне припущення вибіркості впливу ВМ на генеративну систему людини підтвердилося результатами епідеміологічних, натурних клініко-гігієнічних досліджень та математичного аналізу.

Одним з найбільш інформативних маркерів соціально-екологічного благополуччя населення є показники первинної захворюваності [23]. Нами виявлено статеві-вікові відмінності та закономірності розвитку хвороб репродуктивної системи людини за умов низькодозового впливу ксенобіотиків, частота яких у промислових містах в 1,2-3,4 разу перевищує загальнодержавний рівень та характеризується поступовим зростанням у динаміці дослідження в 1,1-2,6 разу.

Відомо, що найбільш ранніми ознаками порушення функції репродуктивної функції чоловіків під впливом різноманітних чинників довкілля є дестабілізація різних ланок її регуляції, зокрема, розлади секреції і синтезу статевих гормонів та гонадотропінів гіпоталамо-гіпофізарною системою та порушення сперматогенезу. Нами встановлено розвиток гормонального дисбалансу у фертильних чоловіків під впливом екологічних факторів довкілля малої інтенсивності, який, проте, певною мірою компенсується активацією гіпоталамо-гіпофізарної системи для забезпечення надійного та сталого функціонування репродуктивної системи.

У той же час у інфертильних чоловіків промислового регіону спостерігаються виражені порушення секреції тестостерону, що супроводжуються психологічними, соматичними і сексуальними проблемами, питома вага яких у промисловому місті в 1,5-2,4 рази вища порівняно з контрольним містом і поглиблюється з віком в 1,1-3,0 рази [21].

При цьому у чоловіків промислового міста показники якості еякуляту були гіршими порівняно з чоловіками контрольного міста, особливо за в'язкістю, концентрацією сперматозоїдів та кількістю живих форм – на 6,0-32,4%.

Важливим етапом гігієнічної діагностики є визначення пріоритетних маркерів експозиції, факторів ризику внутрішньої компоненти соціальної складової, індикаторів репродуктивного здоров'я населення (маркерів впливу), силу причинно-наслідкового зв'язку екологічної і соціальної складової та визначення ступеня ризику розвитку репродуктивної патології у населення внаслідок впливу ксенобіотиків довкілля. На підставі отриманих результатів, з використанням кореляційного, регресійного аналізів та оцінки ризику нами доведено детермінованість патології репродуктивної системи чоловіків 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 підвищення вмісту свинцю, кадмію та міді в крові зумовлюють зниження рівня тестостерону у крові за одночасної активації секреції гонадотропінів. У той же час концентрація цинку в еякуляті характеризується зворотніми закономірностями впливу. Зростання концентрації свинцю і кадмію у крові пов'язано зі збільшенням лише патологічних форм сперматозоїдів в еякуляті, у той час як підвищення їх вмісту в еякуляті зумовлює зростання в'язкості сперми та кількості патологічних форм сперматозоїдів, зниження загальної кількості сперматозоїдів, їх концентрації та рухливості. Вміст цинку в еякуляті, навпаки, покращує усі вищезазначені параметри, знижуючи в'язкість сперми за одночасного збільшення рівня сперматозоїдів у еякуляті, їх концентрації і рухливості.

На нашу думку, така ситуація зумовлена, перш за все, напруженням внутрішніх компенсаторних механізмів під впливом агресивних факторів зовнішнього середовища – ксенобіотики здійснюють безпосередній вплив на гонади з пошкодженням статевих клітин та активацією процесів вільнорадикального окиснення – глибоке пригнічення функціональної активності тестикулярної тканини та підвищення рівня ентропії у морфофункціональній системі сім'яників за сукупної дії внутрішньосудинних (сповільнення кровотоку, зміна реології крові), внутрішньостінкових (ушкодження епітелію та серицитів, порушення цілісності базальної мембрани внаслідок прямого впливу іонів важких металів) та позасудинних факторів (периваскулярний фіброз). Крім того, спостерігається опосередкований вплив через центральну нервову систему, що проявляється порушенням нейроендокринної регуляції функціонування статевих органів. При цьому порушується енергетика клітини, виникають явища гіпоксії, що зумовлюють формування в організмі «дезадапційного синдрому», в якому головне регуляторне навантаження покладається на металоферментну систему, активною складовою якої є біомікроелементи, зокрема цинк [2, 8, 19, 25, 31].

Маркерами екологічно зумовленого зниження фертильності чоловіків 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 фізіологічно значущими є концентрації свинцю і кадмію у крові на рівні 0,025 і 0,001 мг/л, цинку, свинцю і кадмію в еякуляті – на рівні 29,97, 0,003 і 0,001 мг/л відповідно.

Таким чином, результати проведених нами комплексних досліджень стали доказовою базою визначення екологічно залежних змін мікроелементного статусу, гормонального фону організму чоловіків та запліднюючих властивостей еякуляту, характер і ступінь вираженості яких тісно корелюють із рівнем техногенного забруднення довкілля та організму. Проте отримані результати набувають логічної наукової завершеності й практичного значення лише за умов розробки і впровадження системи заходів задля збереження і зміцнення репродуктивного здоров'я населення екологічно несприятливих регіонів. Останнє знайшло своє відображення у розробці комплексної системи здоров'язберігаючих заходів – концептуальної моделі управління ризиком розвитку екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення.

Методологічний підхід до розробки профілактичних заходів ґрунтується на гармонійному і послідовному поєднанні чотирьох основних напрямків загальної та індивідуальної профілактики: законодавчо-правовому, технічному і технологічному, санітарно-гігієнічному, медико-біологічному, застосування яких у комплексі дозволить знизити ризик екологічно зумовленої репродуктивної патології у населення екологічно несприятливої території [7]. Надаючи безсумнівну пріоритетність першим трьома заходами профілактики, ефективно управління ризиком розвитку екологічно зумовлених змін репродуктивного здоров'я населення неможливе без застосування індивідуальної профілактики як важливої складової заходів медико-біологічного напрямку [5, 6, 16]. 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 [11].

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. Препаратами вибору

можуть слугувати пектинвмісні сполуки, ефективність яких доведена у наших натурних клініко-гігієнічних дослідженнях [5, 10, 16].

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.

Звичайно, розуміючи мультифакторність вищезазначених репродуктивних розладів, досить важко виокремити етіопатогенетичний чинник, проте вивчення еколого-гігієнічних аспектів репродуктивної патології населення сприятиме, певною мірою, упровадженню ефективних профілактичних заходів, і, як наслідок – збільшенню адаптаційних резервів організму, попередженню розвитку екологічно залежної патології та зміцненню здоров'я населення в цілому і репродуктивного потенціалу зокрема.

Узагальнюючи наші результати з проблеми чоловічого здоров'я, слід підкреслити, що хімічні чинники його погіршення широко розповсюджені в життєзабезпечуючих середовищах біосфери і, незважаючи на низькодозові рівні їх впливу, внаслідок здатності до кумуляції, накопичуються в організмі та статевих органах, зумовлюючи таким чином й пряму, і опосередковану дію на генеративну систему людини.

На підставі епідеміологічного моделювання отримані переконливі докази, що хвороби сечостатевої системи чоловіків є екологічно залежними не тільки від виду та концентрації чинника, але й від шляхів його надходження до організму, в ранжуванні впливу яких перше місце посідає аліментарних шлях (36,4%), друге – аерогенний (30,9%), третє – водний (19,14%).

Слід наголосити, що в патогенезі зниження фертильності чоловіків значну роль відіграє біологічний антагонізм репротоксикантів (свинцю, кадмію, ртуті, миш'яку) з мікроелементами, а широка розповсюдженість – до 50% мікроелементозів у населення потенціє виникнення порушень у статевій сфері.

Отже, резюмуючи вищевикладене, необхідно підкреслити, що при відсутності належної уваги саме гігієністів до проблеми збереження репродуктивного потенціалу чоловіків наші результати спрямовують вектор наукової активності профілактичного напрямку медицини на її вивчення та успішне вирішення.

Разом з тим, іншою стрімко зростаючою загрозою репродуктивному здоров'ю є суттєва інтенсифікація в середовищі існування людини різноманітних фізичних чинників – «електромагнітного смогу», побутової та комунікативної техніки, шуму, вібрації та особливо радіаційного фактору. Про актуальність останнього доречно сьогодні наголосити та нагадати з урахуванням сумної для України і світу 30-ї річниці аварії на ЧАЕС. Адже ще в 2003р. S.E. Cardinale Ersilio Tonini попереджав: «Якщо Європа не зрозуміє, що Чорнобиль – це явище світового масштабу, через 30-40 років у Європи виникнуть нові ризики».

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на відносно низький вміст ВМ в об'єктах довкілля промислових міст, такі забруднювачі є реальною загрозою здоров'ю чоловічого населення, особливо репродуктивної системи, яка є однією з найменш захищених і найбільш вразливих в організмі.

2. Головна сутність потенційної небезпеки токсичних ВМ – їх здатність до накопичення в організмі при постійному систематичному надходженні, що потенціюється біоантагонізмом та дефіцитом есенціальних мікроелементів в організмі первинного та вторинного походження.

3. Важливою складовою заходів з управління ризиком розвитку екологічно детермінованих репродуктивних розладів у чоловічого населення є рання діагностика та прогнозування порушень мікроелементного статусу, фертильного потенціалу, репродуктивних розладів у чоловічого населення із використанням прогностичних моделей та розрахункових критеріальних значень маркерів експозиції, а також гігієнічних детермінант репродуктивного здоров'я – високочутливих маркерів екологічно зумовленого впливу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балтер Р.Б. Репродуктивное здоровье женщин и состояние новорожденных в Поволжском регионе в условиях различной экологической нагрузки проживания / Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, А.С. Пинкина // Амбулаторно-поликлиническая помощь – платформа женского здоровья: сб. науч. ст., посвященных 70-

летию основания акушерско-гинекологического отделения ММУ ГП №9. – Самара, 2010. – С. 29-30.

2. Білецька Е.М. Вплив факторів навколишнього середовища на чоловічу статеву систему / Е.М. Білецька, Н.М. Онул // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 4 (59). – С. 15-19.

3. Венцківський Б.М. Корекція стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною недостатністю, зумовленою надлишковою кількістю важких металів в біосустратах / Б.М. Венцківський, С.В. Осадчук, І.Б. Венцківська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – №1. – С. 63-66.
4. Зміна чисельності населення обласних центрів, Києва і Севастополя (1989-2014рр.). - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/ba/OblastCenterChangeUa1989-2011.png>
5. 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.
6. 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.
7. Качинський А.Б. Екологічна безпека України: системний аналіз перспектив покращення / А.Б. Качинський. – Київ: НІСД, 2001. – 312 с.
8. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология / Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова. – Москва: Издат. дом «Академия», 2004. – 384 с.
9. Роль контамінованості аліментарного чинника у формуванні репродуктивної патології у чоловіків / Е.М. Білецька, Н.М. Онул, Л.А. Михайлова, Н.В. Салькова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 21-25.
10. Сердюк А.М. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України / А.М. Сердюк, В.П. Стусь, В.І. Ляшенко // Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 486 с.
11. Спиричев В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский. – Новосибирск, 2004. – 547 с.
12. Стусь В.П. Вміст важких металів у тканинах сечостатевої системи організму мешканців інтенсивного промислового регіону / В.П. Стусь // Урологія. – 2006. – Т.10, №4. – С. 30-37
13. Сухих Г.Т. Репродукция и сексуальность / Г.Т. Сухих, Н.Н. Стеняева // Акушерство и гинекология. – 2014. – №7. – С. 4-8.
14. Трахтенберг И.М. Основные показатели физиологической нормы у человека / И.М. Трахтенберг. – Киев: Авиценна, 2001. – 372 с.
15. Трахтенберг И.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / И.М. Трахтенберг. – Київ: Авицена, 2011. – 120 с.
16. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
17. Abarikwu S.O. Causes and risk factors for male-factor infertility in Nigeria: a review / S.O. Abarikwu // Afr. J. Reprod. Health. – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 150-66.
18. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility / M.S. Khan, S. Zaman, M. Sajjad [et al.] // Int. J. App. Basic Med. Res. – 2011. – N1. – P. 93-99.
19. Association of Blood and Semen Lead and Zinc Level with Semen Parameter in the Male Partner of Infertile Couple / P. Fatima, M.M. Hossain, D. Rahman, M.W. Rahman [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2015. – Vol. 24, N 3. – P. 537-41.
20. Benoff S. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium / S. Benoff, A. Jacob, I.R. Hurley // Hum. Reprod. Update. – 2000. – N 6. – P. 107-121.
21. Biletska E.M. The expressiveness of androgen-deficiency manifestations in infertile men of ecologically contrasting territories / E.M. Biletska, N.M. Onul, V.L. Onul // News Science Education. – 2015. – Vol. 7, N 31. – P. 15-20.
22. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant / J.D. Meeker, M.G. Rossano, B. Protas, M.P. Diamond [et al.] // Environ. Health Perspect. 2008. – Vol. 116. – P. 1473-1479.
23. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility / F. Sohrabvand, M. Jafari, M. Shariat, F. Haghollahi [et al.] // Acta Med. Iran. 2015. – Vol. 53, N 4. – P. 231-235.
24. Ghassan T. Alani. Analysis of DNA damage and oxidative stress in human spermatozoa and some biochemical changes in seminal plasma and their correlation with semen quality of infertile men / Ghassan T. Alani, Sermed S. Khonda, Hedef D. El Yaseen // Iraqi Postgraduate Medical J. – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 81-88.
25. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men / Fatma Atig, Monia Raffa, Ben-Ali Habib, Abdelhamid Kerkeni [et al.] // BMC Urology. – 2012. – Vol. 12, N 6.
26. Krausz C. Genetics of male infertility: from research to clinic / C. Krausz, A.R. Escamilla, C. Chianese // Reproduction. – 2015. – Vol. 150, N 5. – P. 159-74. doi: 10.1530/REP-15-0261.
27. Male infertility: decreased levels of selenium, zinc and antioxidants / S1. Türk, R. Mändar, R. Mahlapuu, A. Viitak [et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2014. – Vol. 28, N 2. – P. 179-85.
28. Red Palm Oil Attenuates Lead Acetate Induced Testicular Damage in Adult Male Sprague-Dawley Rats / A.I. Jegede, U. Offor, O.O. Azu, O. Akinloye // Evid Based Complement Alternat Med. – 2015;2015:130261. doi: 10.1155/2015/130261. Epub 2015 Sep 21.
29. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study / J. Mendiola, M.J. Moreno, M. Roca, N. Vergara-Juárez [et al.] // Environmental Health. – 2011. – Vol. 10, N 6.
30. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men / S. Telisman, B. Colak, A. Pizent, J. Jurasović [et al.] // Environ. Res. – 2007. – Vol. 105. – P. 256-266.
31. The impact of seminal zinc and fructose concentration on human sperm characteristic / N. Amidu, W.K.B.A. Owiredu, M.A.T. Bekoe, L. Quaye // J. Med. Biomedical Sciences. 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 14-20.
32. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. – 5th edition. – Geneva: WHO Press, 2010. – 287 p.

REFERENCES

1. Balter RB, Ivanova TV, Pinkina AS. [Reproductive health status of women and newborns in the Volga region under different environmental load of residence]. *Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' – platforma zhenskogo zdorov'ya: sb. nauch. st., posvyashchennykh 70-letiyu osnovaniya akushersko-ginekologicheskogo otdeleniya MMU GP N 9. Samara.* 2010;29-30. Russian.
2. Biletska EM, Onul NM. [The impact of environmental factors on the male reproductive system]. *Dovkillya ta zdorov'ya.* 2011;4(59):15-19. Ukrainian.
3. Ventskiy'skiy BM, Osadchuk SV, Ventskiy'ska IB. [Correction of placenta in pregnant women with placental insufficiency derived from the number of excess heavy metals in biological substrates]. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologiya.* 2011;1:63-66. Ukrainian.
4. Population change regional centers, Kyiv and Sevastopol (1989-2014). Available from: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/ba/OblastCenterChangeUa1989-2011.png>
5. Beletskaya EN, Onul NM, Glavatskaya VI. [Individual correction dependent ecological conditions in the critical groups of the population]. *Gigiena i sanitariya.* 2014;2:34-37. Russian.
6. 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.
7. Kachinskiy AB. [Environmental safety Ukraine: a systematic analysis of prospects for improvement]. Kyiv: NISD. 2001;312. Ukrainian.
8. Revich BA, Avaliani SL, Tikhonova GI. [Environmental epidemiology]. Moskva: Izdat. dom «Akademiy». 2004;384. Russian.
9. Biletska EM, Onul NM, Mikhaylova LA, Sal'kova NV. [Kontaminovanosti role of nutritional factors in the formation of reproductive pathology in men]. *Vestnik gigieny i epidemiologii.* 2012;16(1):21-25. Ukrainian.
10. Serdyuk AM, Stus' VP, Lyashenko VI. [Ecology environmental and human safety in industrial regions of Ukraine]. Dnipropetrovsk: Porogi. 2011;486. Ukrainian.
11. Spirichev VB, Shatnyuk LN, Poznyakovskiy VM. [Enriched with vitamins and minerals, food products]. Novosibirsk. 2004;547. Russian.
12. Stus' VP. [The content of heavy metals in the tissues of the urinary tract inhabitants intensive industrial region]. *Urologiya.* 2006;10(4):30-37. Ukrainian.
13. Sukhikh GT, Stenyaeva NN. [Reproduction and Sexuality]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;7:4-8. Russian.
14. Trakhtenberg IM. [Key indicators of physiological norm in humans]. Kyev: Avitsenna. 2001;372. Russian.
15. Trakhtenberg IM. [Preventive medical toxicology and ecology]. Kyiv: Avitsenna. 2011;120. Ukrainian.
16. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paran'ko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the environment and their impact on women's reproductive function]. Dnepropetrovsk: ART-PRESS. 2004;148. Russian.
17. Abarikwu SO. Causes and risk factors for male-factor infertility in Nigeria: a review. *Afr J Reprod Health.* 2013;17(4):150-66.
18. Khan MS, Zaman S, Sajjad M. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility. *Int. J. App. Basic Med. Res.* 2011;1:93-99.
19. Fatima P, Hossain MM, Rahman D, Rahman MW, Mugni CR, Sumon GM, Hossain HB, Hossain HN. Association of Blood and Semen Lead and Zinc Level with Semen Parameter in the Male Partner of Infertile Couple. *Mymensingh Med J.* 2015;24(3):537-41.
20. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum. Reprod. Update.* 2000;6:107-21.
21. Biletska EM, Onul NM, Onul VL. The expressiveness of androgen-deficiency manifestations in infertile men of ecologically contrasting territories. *News of science and education.* 2015;7(31):15-20.
22. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Diamond MP, Puscheck E, Daly D. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:1473-9.
23. Sohrabvand F, Jafari M, Shariat M, Haghollahi F, Lotfi M. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. *Acta Med Iran.* 2015;53(4):231-5.
24. Ghassan T. Alani, Sermed S. Khonda, Hedef D. El Yaseen. Analysis of DNA damage and oxidative stress in human spermatozoa and some biochemical changes in seminal plasma and their correlation with semen quality of infertile men. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal.* 2011;10(1):81-88.
25. Fatma Atig, Monia Raffa, Ben-Ali Habib, Abdelhamid Kerkeni, Ali Saad, Mounir Ajina. Impact of seminal trace element and glutathione levels on semen quality of Tunisian infertile men. *BMC Urology.* 2012;12(6).
26. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction.* 2015;150(5):159-74. doi: 10.1530/REP-15-0261.
27. Türk S1, Mändar R, Mahlapuu R, Viitak A, Punab M, Kullisaar T. Male infertility: decreased levels of selenium, zinc and antioxidants. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(2):179-85.
28. Jegede AI, Offor U, Azu OO, Akinloye O. Red Palm Oil Attenuates Lead Acetate Induced Testicular Damage in Adult Male Sprague-Dawley Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* - 2015;2015:130261. doi: 10.1155/2015/130261. Epub 2015 Sep 21.
29. Mendiola J, Moreno MJ, Roca M, Vergara-Juárez N. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environmental Health.* 2011;10(6).

30. Telisman S, Colak B, Pizent A, Jurasović J, Cvitković P. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. Environ. Res. 2007;105:256-66.

31. Amidu N, Owiredun WKBA, Bekoe MAT, Quaye L. The impact of seminal zinc and fructose concentration

on human sperm characteristic. Journal of Medical and Biomedical Sciences. 2012;1(1):14-20.

32. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. – 5th edition. – Geneva: WHO Press. 2010;287p.

Стаття надійшла до редакції
27.11.2015



УДК 632.952:614.76:556.388

**С.В. Білоус,
С.Т. Омельчук,
О.П. Вавріневич,
А.М. Антоненко**

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА СТІЙКОСТІ ФУНГІЦИДІВ КЛАСІВ ТРІАЗОЛПІРИМІДИНІВ, ТРІАЗОЛІВ, ПІРИМІДИНІВ І МОРФОЛІНІВ У ҐРУНТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАБРУДНЕННЯ НИМИ ҐРУНТОВИХ ВОД

*Інститут гігієни та екології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
(дир. – д. мед. н., проф. С.Т. Омельчук)
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна
Institute of Hygiene and Ecology
of the National Medical University named after O.O. Bohomoltsia
Peremogy Av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: san-gig@yandex.ua*

Ключові слова: *фунгіциди, триазолпіримідини, триазоли, піримідини, морфоліни, ґрунт, ґрунтові води*
Key words: *fungicides, triazolopyrimidines, triazoles, pyrimidines, morpholines, soil, groundwater*

Реферат. Сравнительная оценка стойкости фунгицидов классов триазолпиримидинов, триазолов, пиримидинов и морфолинов в почве и прогнозирование загрязнения ими грунтовых вод. **Билоус С.В., Омельчук С.Т., Вавріневич Е.П., Антоненко А.Н.** Целью исследования было прогнозирование загрязнения грунтовых вод фунгицидами разных химических классов в почвенно-климатических условиях Украины и других Европейских стран, а также оценка их неблагоприятного воздействия на организм человека. В материалах приведены результаты натурных исследований и данные литературы. Было установлено, что по стабильности в почве вещество нового химического класса триазолпиримидинов – аметоктрадин относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества), триазолы же относятся ко 2 классу (опасные вещества), а пиримидины и морфолины – к 3 классу (умеренно опасные). Также было установлено, что наименее опасным при попадании в питьевую воду является аметоктрадин, который отнесен к 4 классу опасности по интегральному показателю опасности при попадании в воду.

Abstract. Comparative assessment of stability of fungicides triazolopyrimidine, triazole, pyrimidine and morpholine in the soil and prediction of groundwater pollution with them. Bilous S.V., Omel'chuk S.T., Vavrinevich O.P., Antonenko A.M. The purpose of our study was prediction of ground water contamination with fungicides of different chemical classes in soil-climatic conditions of Ukraine and other European countries and hygienic assessment of their harmful effects on human health. The materials contain field experiments results and literature data. It was established that according to stability in the soil, substance of a new chemical class of triazolopyrimidines – ametoctradin relates to the 4-th hazard class (low hazardous substances), triazoles belong to the 2-nd class (hazardous substances) and pyrimidines and morpholines – to the 3-d class (moderately hazardous substances). It was also found that ametoctradin which relates to the 4-th hazard class according to integral index of danger is the least dangerous, when released into the drinking water.

В умовах постійного зростання та інтенсифікації сільського господарства України та країн Євросоюзу (ЄС) відбувається передбачуване збільшення обсягів застосування хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР) [1]. Внаслідок цього виникає реальна небезпека накопичення їх залишків у об'єктах навколишнього середовища (грунт, вода) [3, 5].

Порівнюючи всі об'єкти навколишнього середовища, можна впевнено стверджувати, що саме грунт є місцем найбільш тривалого та небезпечного накопичення пестицидів, оскільки він багаторазово забруднюється ХЗЗР як протягом одного сезону, так і впродовж багатьох років [3, 5].

Найбільш сучасними та перспективними фунгіцидами, що використовуються в наш час для захисту сільськогосподарських культур, є пестициди нового класу триазолпіримідинів. Також досить поширені на території України їх попередники – фунгіциди класів триазолів, піримідинів і морфолінів [2]. Характерною особливістю препаратів вищеназаних класів є їх двота трикратне застосування для захисту культур протягом усього періоду вегетації, що може спричинити накопичення їх в об'єктах довкілля, і, зокрема, у ґрунтових водах, які мають найбільшу ймовірність забруднення пестицидами [3]. Саме ґрунтові води є головним джерелом питної води для близько 70% населення українських сіл та селищ міського типу [6], що й визначає підвищений ступінь уваги до них під час проведення комплексної токсиколого-гігієнічної оцінки нових пестицидних препаратів.

Метою нашої роботи була порівняльна гігієнічна оцінка стійкості у ґрунті фунгіцидів класів триазолпіримідинів, триазолів, піримідинів і морфолінів у різних ґрунтово-кліматичних зонах України та прогнозування ризику забруднення ними ґрунтових вод.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для дослідження нами були обрані одні з найбільш поширених на сьогодні в Україні класи фунгіцидів: триазоли (тебуконазол, дифеноко-

назол), піримідини (піриметаніл, ципродиніл) та морфоліни (диметоморф). Їх поведінку в ґрунті порівнювали з новою діючою речовиною класу триазолпіримідинів – аметоктрадином.

Інформація про фізико-хімічні властивості досліджуваних діючих речовин (д.р.) наведена згідно з [8] і представлена в таблиці 1.

Для оцінки стійкості у ґрунті д.р. досліджуваних хімічних класів нами були проведені натурні дослідження в різних ґрунтово-кліматичних умовах України з різними типами ґрунтів. Умови застосування досліджуваних фунгіцидів наведено в таблиці 2.

Результати натурних досліджень були використані для математичного моделювання поведінки досліджуваних д.р. в ґрунті. Були розраховані період напівруйнування (τ_{50}) і константа швидкості руйнації (K):

$$-k = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}, \text{ де}$$

n – кількість вимірювань;

x – час потенційної обробки, доба;

y – натуральний логарифм концентрації пестициду в ґрунті в момент часу x.

При вивченні поведінки досліджуваних пестицидів в об'єктах агроценозу України для розрахунку τ_{50} д.р. у ґрунті був використаний метод математичного моделювання, який передбачає розрахункове відтворення процесів руйнування пестицидів за фактичними даними, що дозволяє прогнозувати їх стійкість.

Для цього нами було використано експоненційну модель з використанням рівняння першого порядку:

$$C_t = C_0 \times e^{-kt}, \text{ де}$$

C_t – концентрація речовини в момент часу t, мг/кг;

C_0 – вихідна концентрація речовини, мг/кг;

k – константа швидкості розпаду, доба⁻¹;

t – час після останньої обробки, доба.

Фізико-хімічні параметри досліджуваних діючих речовин [8]

Фізико-хімічний параметр	Діюча речовина					
	аметоктрадин	дифеноконазол	тебуконазол	ципродиніл	піриметаніл	диметоморф
Емпірична формула	C ₁₅ H ₂₅ N ₅	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O	C ₁₄ H ₁₅ N ₃	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₄
Хімічна назва за IUPAC	5-етил-6-октил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-7-амін	1-{2-[4-(4-хлорфенокси)-2-хлорфеніл-(4-метил-1,3-діоксолан-2-іл)-метил]}-1H-1,2,4-триазол	(RS)-1-п-хлорфеніл-4,4-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метил)пентан-3-ол	(4-циклопропіл-6-метилпіримідин-2-іл)-феніламін	N-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)анілін	(E,Z)-4-[3-(4-хлорфеніл)-3-(3,4-диметокіфеніл)акрилоїл]морфолін
Молекулярна маса, г/моль	275,39	406,26	307,82	225,29	199,11	387,86
Розчинність у воді при 20°C, мг/л	0,15	15,0	36,0	13,0	121,0	28,95
Коефіцієнт розподілу в системі октанол/вода Log P (при рН 7, 20°C)	4,4	4,36	3,7	4,0	2,84	2,68
Тиск пари при 25°C, мПа	2,1×10 ⁻⁷	3,33×10 ⁻⁵	1,30×10 ⁻³	5,10×10 ⁻¹	1,1	9,85×10 ⁻⁴
Коефіцієнт сорбції органічним вуглицем K _{oc}	7713	3760	769	2277	301	566

Зразки проб відбирали починаючи з дня обробки та через встановлені терміни впродовж усього періоду вегетації, останній відбір проб проводили при зборі врожаю. Вміст досліджуваних д.р. у пробах ґрунту визначали за допомогою ГРХ (газорідинна хроматографія) та ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія). Межа кількісного визначення аметоктрадину в ґрунті 0,1 мг/кг, дифеноконазолу – 0,02 мг/кг, тебуконазолу і ципродинілу – 0,05 мг/кг, піриметанілу – 0,15 мг/кг та диметоморфу – 0,01 мг/кг.

За стабільністю та міграційною здатністю у ґрунті речовини класифікували згідно з класифікацією ДСанПін 8.8.1.002-98 [7], яка включає 4 класи речовин за стабільністю у ґрунті: 1 клас – τ₅₀ становить більше 120 діб (високостійкі), 2 клас – τ₅₀ становить 31 – 60 діб (стійкі), 3 клас – τ₅₀ в межах 11 – 30 діб (помірно стійкі), 4 клас – τ₅₀ менше 11 діб (мало стійкі). Для оцінки даних літератури з питання стабільності д.р. у ґрунті

було застосовано міжнародні класифікації IUPAC та SSLRC [7, 11].

Прогнозування можливості міграції фунгіцидів у ґрунтові води здійснювали за рядом показників: індекс потенційного вимивання (GUS) [12], індекс потенційного забруднення ґрунтових та річкових вод (LEACH) [10], які враховують швидкість розпаду пестицидів у ґрунті (τ₅₀), коефіцієнт сорбції органічним вуглицем (K_{oc}) та розчинність у воді.

Для інтегральної оцінки потенційної небезпеки впливу пестицидів на організм людини при потраплянні в ґрунтові та поверхневі води використаний інтегральний показник небезпечності при потраплянні у воду (ІПНВ) [9].

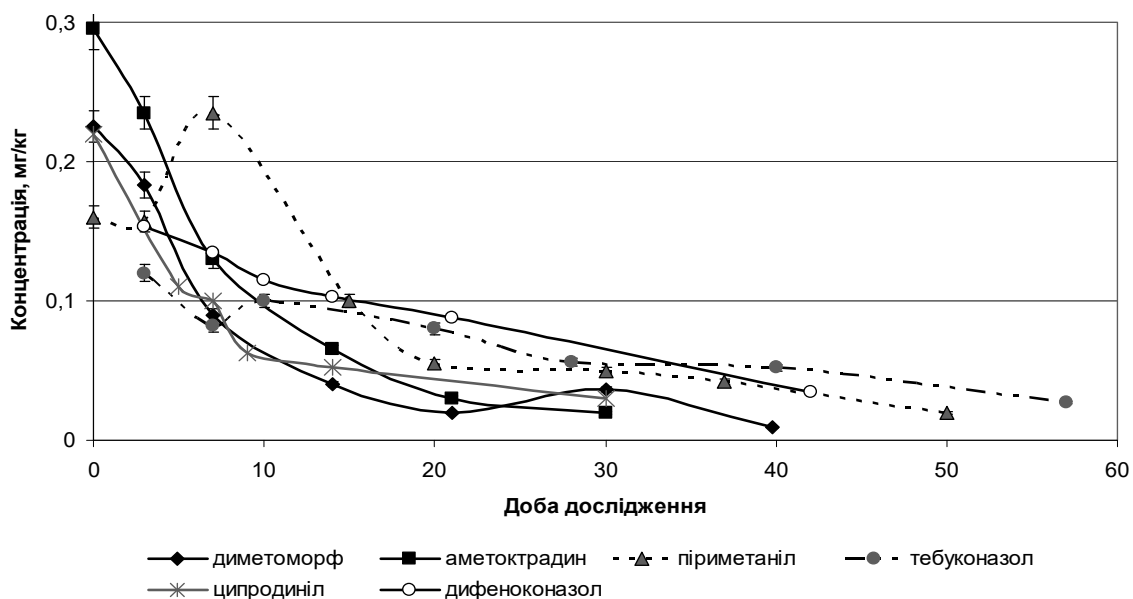
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати натурних досліджень (рис.) у різних ґрунтово-кліматичних зонах України були використані для розрахунку параметрів стійкості досліджуваних діючих речовин у ґрунті (τ₅₀) (табл. 3).

**Умови застосування препаратів класів триазолпіримідинів,
триазолів, піримідинів та морфолінів**

Діюча речовина	Препарат	Норма витрат за д.р., г/га	Культура	Ґрунтово-кліматична зона, область	Тип ґрунту
Триазолпіримідини					
Аметоктрадин	Орвего, КС	900	виноградники картопля, томати, огірки, цибуля	Сухий Степ, АР Крим Полісся, Київська	каштанові дерново-підзолисті
Триазоли					
Тебуконазол	Натіво 75 WG	350	яблуні	Лісостеп, Черкаська	чорноземи, сірі лісові, темносірі
		270	виноградники		
	Ікарус 250, в.е.	350	томати, морква, картопля	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
		450	яблуні		
	Талент 250, к.е.	300	виноградники	Степ, Миколаївська	чорноземи, каштанові
		300	яблуні	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
	Оріус 250, в.е.	300	яблуні	Лісостеп, Черкаська	чорноземи, сірі лісові, темносірі
		450	виноградники	Степ, Одеська	чорноземи, каштанові
Дифеноконазол	Квадріс Топ 325 SC	375	картопля, томати	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
	Ревус Топ 500 SC	450	томати		
		600	картопля		
	Скор 250 EC	375	томати	Лісостеп, Черкаська	чорноземи, сірі лісові, темносірі
		250	картопля	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
Селест Топ 312,5 FS	17,5 г/г	картопля			
Піримідини					
Піриметаніл	Скала 400 SC	2880	виноградники	Сухий Степ, АР Крим	каштанові
		1440	яблуні	Лісостеп, Черкаська	чорноземи, сірі лісові, темносірі
		3000	томати	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
	Флінт Стар 520 SC	720	яблуні, виноградники	Лісостеп, Черкаська	чорноземи, сірі лісові, темносірі
Ципродиніл	Світч 62,5 WG	750	огірки, томати	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
Морфоліни					
Диметоморф	Орвего, КС	675	виноградники	Сухий Степ, АР Крим	каштанові
			картопля, томати, огірки, цибуля	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
	Сфінкс Екстра, в.г.	994,4	виноградники	Сухий Степ, АР Крим	каштанові
		452	картопля	Полісся, Київська	дерново-підзолисті
	Акробат Топ, ВГ	300	виноградники	Сухий Степ, АР Крим	каштанові
Кабріо Дуо, к.е.	432	томати, цибуля, огірки	Полісся, Київська	дерново-підзолисті	

Примітки: х – час потенційної обробки, доба; у – натуральний логарифм концентрації пестициду в ґрунті в момент часу х.



Усереднені дані щодо динаміки вмісту діючих речовин класу триазолпіримідинів, триазолів, піримідинів та морфолінів у ґрунті

Проведені нами дослідження показали, що аметоктрадин руйнується у ґрунті з τ_{50} 7,1–8,3 доби. Згідно з чинною гігієнічною класифікацією пестицидів [4] за стійкістю у ґрунті аметоктрадин як за результатами натурних досліджень, проведених в Україні, так і аналізу результатів, отриманих в інших країнах, може бути віднесений до IV класу небезпечності (малонебезпечні сполуки).

Досліджувані фунгіциди класу триазолів – тебуконазол і дифенконазол у ґрунтово-кліматичних умовах України руйнуються в ґрунті з τ_{50} в межах 21,2–56,6 доби і 23,3–52,1 доби відповідно; класу піримідинів – піриметаніл – 4,7–22,3 доби, ципродиніл – 7,7–13,5 доби; класу морфолінів – диметоморф – 6,7–29,2 доби.

Таблиця 3

Параметри стійкості у ґрунті та прогнозування можливості міграції у ґрунтові води досліджуваних діючих речовин хімічних класів триазолпіримідинів, триазолів, піримідинів і морфолінів

№	Діюча речовина	τ_{50}^1 ґрунт, діб		t_{1-2}	τ_{50}^2 ґрунт, діб	$\tau_{50}^2 / \tau_{50}^1$	GUS ¹		GUS ²	
		M±m	M±m				значення	ранг ³	значення	ранг ³
	Аметоктрадин	7,7±0,4	7,7±0,4*	-	19,7 (8,4–130,8)	2,6	0,10	1	0,11	1
1	Дифенконазол	30,6±2,3	34,2±1,9	1,86**	85,0 (20–265)	2,8	0,63	2	0,90	2
2	Тебуконазол	37,4±2,7			47,1 (25,8–91,6)	1,3	1,75	6	2,85	6
1	Ципродиніл	10,8±1,1	10,4±1,1	0,24**	45,0 (11–98)	4,2	0,66	3	1,11	3
2	Піриметаніл	10,3±1,1			29,5 (23–54)	2,9	1,54	5	2,65	5
	Диметоморф	11,8±1,4	11,8±1,4	-	44,0 (34–54)	3,7	1,34	4	2,56	4

Примітки: 1 – результати, отримані в ґрунтово-кліматичних умовах України; 2 – за даними [8]; 3 – від найменшого до найбільшого значення; * – деградація аметоктрадину в ґрунті відбувається достовірно швидше, порівняно з речовинами класу триазолі, піримідині, морфоліні (t = 13,67; 2,34; 2,77 при p<0,05); ** - p>0,05.

Отримані нами результати вивчення швидкості деградації досліджуваних фунгіцидів у ґрунтово-кліматичних умовах України та аналіз даних літератури дозволили віднести д.р. класу триазолів до II класу (небезпечні) згідно з [4]; фунгіциди класу піримідинів і морфолінів – до III класу (помірно небезпечні).

Статистична обробка отриманих у ґрунтово-кліматичних умовах України результатів показала, що τ_{50} досліджуваних речовин одного класу достовірно не відрізняються (табл. 3). Це дало можливість розрахувати середній показник періоду напівруйнування для класу та показало, що особливості хімічної структури та фізико-хімічних властивостей досліджуваних речовин одного класу не впливають на швидкість їх метаболізму. Порівняльний аналіз поведінки речовин у ґрунті по класах показав, що середній τ_{50} для аметоктрадину становить $7,7 \pm 0,4$ доби, для триазолів – $34,2 \pm 1,9$ доби, для піримідинів – $10,4 \pm 1,1$ доби, для морфолінів – $11,8 \pm 1,4$ доби. Тобто, найшвидше в об'єктах агроценозу руйнується нова сполука класу триазолпіримідинів – аметоктрадин ($p \leq 0,05$).

При порівнянні даних щодо стійкості досліджуваних речовин у різних типах ґрунтів України та інших країн Європи встановлено, що досліджувані д.р. менш стійкі у першому випадку, ніж другому. Така різниця зумовлена різними типами ґрунтів та особливостями кліматичних умов.

Оскільки провідним ланцюгом міграційних процесів у біосфері є ґрунт, нами було проведено оцінку ризику ймовірності забруднення підземних вод за індексами GUS в ґрунтово-кліматичних умовах України та інших країн Європи (табл. 3).

Було встановлено, що при застосуванні фунгіцидів класів триазолпіримідинів, триазолів, піримідинів та морфолінів у ґрунтово-кліматичних умовах України існує низький ризик забруднення ґрунтових вод, оскільки у всіх випадках GUS був $< 1,8$ (табл. 3). У ґрунтово-кліматичних умовах решти країн Європи значення індексу GUS аметоктрадину і дифенокназолу співпадають з отриманими нами даними, для тебуконазолу, ципродинілу, піриметанілу та диметоморфу значення були дещо вищими, що імовірно пов'язано з більшою стійкістю досліджуваних речовин у ґрунтах Північної та Західної Європи. Для піриметанілу і диметоморфу в ґрунтах Європи існує незначний ризик забруднення ґрунтових вод, тебуконазолу – висока ймо-

вірність забруднення ґрунтових вод. При ранжуванні значень GUS від мінімальної до максимальної можливості вимивання речовини в ґрунтові води ранги досліджуваних речовин за результатами вивчення в ґрунтово-кліматичних умовах України та інших країн Європи співпадають.

Як видно з таблиці 4, в ґрунтово-кліматичних умовах України ризик забруднення ґрунтових та поверхневих вод за індексом LEACH аметоктрадином, дифенокназолом, ципродинілом і диметоморфом низький (3 клас), тебуконазолом – середній (2 клас), піриметанілом – високий (1 клас). В умовах інших країн Європи отримані аналогічні результати для аметоктрадину та ципродинілу, які віднесено до 3 класу (низький ризик забруднення); щодо інших досліджуваних речовин: тебуконазол, піриметаніл і диметоморф віднесено до 1 класу (високий ризик), дифенокназол – до 2 класу (середній ризик).

Зауважимо, що всі розраховані вище показники характеризують лише потенційну можливість проникнення пестицидів у підземні та поверхневі води без достовірної оцінки ймовірності такого проникнення. Крім того, вони не дозволяють оцінити ризик для здоров'я людини при вживанні забрудненої таким чином води [9].

Для проведення оцінки потенційної небезпеки впливу пестицидів на організм людини при потрапленні в ґрунтові та поверхневі води нами використаний інтегральний показник небезпечності при потрапленні у воду (ІПНВ) та оціночна шкала [9], яка враховувала значення показників LEACH, τ_{50} у воді та допустимої добової дози (ДДД) і передбачала чотири градації. Після додавання всіх отриманих балів оцінювали інтегральний показник небезпечності при потрапленні у воду (ІПНВ) (табл. 4).

Серед досліджуваних фунгіцидів нова хімічна сполука аметоктрадин належить до мало-небезпечних для людини речовин (4 клас безпеки) при вживанні контамінованої води, диметоморф і ципродиніл – до помірно небезпечних (3 клас безпеки). Дифенокназол є небезпечними для людини (2 клас безпеки), що пов'язано з низьким значенням ДДД для людини та високою стійкістю у воді; а тебуконазол і піриметаніл – високонебезпечні для людини, що зумовлено їх високою стійкістю у воді та високим потенціалом до вимивання в підземні та поверхневі води (1Б клас безпеки).

**Оцінка небезпечності впливу досліджуваних діючих речовин
хімічних класів триазолпіримідинів, триазолів, піримідиніві морфолінів
при потраплянні у ґрунтові води**

Діюча речовина	LEACH ¹			LEACH ²		τ ₅₀ ² вода, діб		ДДД ¹ , мг/кг		ПНВ	
	значення	клас ³	бали ⁴	значення	клас ³	значення	бали ⁴	значення	бали ⁴	бали ⁴	клас ⁴
Аметоктрадин	0,0001	3	1	0,0004	3	1,0	1	0,2	1	3	4
Дифеноконазол	0,0941	3	3	0,3391	2	3,0	1	0,002	4	8	2
Тебуконазол	1,0205	2	4	2,2049	1	42,6	4	0,03	1	9	1Б
Ципродиніл	0,0617	3	2	0,2569	3	12,5	3	0,03	1	6	3
Піриметаніл	4,1405	1	4	11,8588	1	16,5	3	0,02	2	9	1Б
Диметоморф	0,1995	3	3	2,2505	1	10,0	2	0,1	1	6	3

Примітки: 1 – результати, отримані в ґрунтово-кліматичних умовах України; 2 – результати, отримані за даними [8]; 3 – згідно з [10]; 4 – згідно з [9].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що за стійкістю у ґрунті сполука нового хімічного класу триазолпіримідинів – аметоктрадин належить до IV класу небезпечності (малонебезпечні сполуки), в той час як триазолі належать до II класу (небезпечні сполуки), а піримідини і морфоліни – до III класу (помірно небезпечні) та доведено, що найшвидше в ґрунті руйнується аметоктрадин (p<0,05).

2. Проведений порівняльний аналіз стійкості та оцінка потенційної небезпеки впливу досліджуваних фунгіцидів на організм людини при потраплянні в ґрунтові та поверхневі води показав, що найменшу небезпеку становить сполука нового хімічного класу триазолпіримідинів – аметоктрадин, який віднесено до 4 класу небезпечності за інтегральним показником небезпечності при потраплянні у воду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Актуальність використання та гігієнічна оцінка змін асортименту та обсягів застосування фунгіцидів для захисту виноградників у сільському господарстві України та Європи / А.М. Антоненко, О.П. Вавріневич, С.Т. Омельчук [та ін.] // International scientific-practical forum of pedagogues, psychologists and medics “October scientific forum’15”. – Geneva, Switzerland, 2015. – P. 197-202.
- Вавріневич О.П. Оцінка сучасного асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України як складова державного соціально-гігієнічного моніторингу / О.П. Вавріневич, С.Т. Омельчук, В.Г. Бардов // Медичні перспективи. – 2013. – Т. XVIII, № 4. – С. 95–103.
- Волгина Т.Н. Пути распространения пестицидов в объектах окружающей среды / Т.Н. Волгина, В.Т. Новиков, Д.В. Регужева // Региональные проблемы. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 76-81.
- Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98; затв. 28.08.98. – Київ: МОЗ України, 1998. – 20 с.
- Нюхина И.В. Моделирование поведения азоксисробина в почвах 9 регионов Российской Федерации / И.В. Нюхина // Russian Agricultural Science Review. – 2015. – Т. 6, № 6-2. – С. 5-7.
- Яцик А.В. Водогосподарська екологія / А.В. Яцик. – Т. 4, кн. 6-7. – Київ: Генеза, 2004. – 434 с.
- Categories of fungicide solubility, persistence and mobility in soils (adapted from Karmin). – 1997. – IUPAC. - Pesticide Properties Database.
- PPDB: Pesticide Properties Data Base. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
- Prediction of Pesticide Risks to Human Health by Drinking Water Extracted From Underground Sources / A. Antonenko, O. Vavrinevych, S. Omelchuk [et al.] // Georgian Medical News. – 2015. – N 7-8 (244-245). – P. 99-106.
- Screening the leaching tendency of pesticides applied in the Amu Darya Basin (Uzbekistan) / E. Papa, S. Castiglioni, P. Gramatica [et al.] // Water Research. – 2004. – Vol. 38. – P. 3485-3494.
- SSLRC classification: Classification of mobility. – Soil Survey and land research centre. – Cranfield University, UK. – 1998. <http://www.cranfield.ac.uk/sslrc/>
- Water Models / Pesticides: Science and Policy [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.epa.gov/oppefed1/models/water/#scigrow>

REFERENCES

1. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Omel'chuk ST et al. [Actuality of using and hygienic estimation of changes of assortment and application of scope of fungicides for vineyards protection in Ukrainian and European agriculture]. International scientific-practical forum of pedagogues, psychologists and medics "October scientific forum'15", the 15th of October, Geneva, Switzerland. 2015;197-202. Ukrainian.
2. Vavrinevych OP, Omel'chuk ST, Bardov VH. [Evaluation of current assortment and volume of application of fungicides in the agriculture of Ukraine as a component of state social-hygienic monitoring]. *Medicini perspektivi*. 2013;XVIII(4):95-103. Ukrainian.
3. Volgina TN, Novikov VT, Reguzova DV. [Ways of spreading of pesticides in the environment]. *Regionalnye problemy*. 2010;13(1):76-81. Russian.
4. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger: DSanPiN 8.8.1.002-98. Approv. 28.08.98]. Kyev. Ministry of health of Ukraine, 1998;20. Ukrainian.
5. Nyukhina YV. [Modeling of azoxystrobin behavior in soils in 9 regions of the Russian Federation]. *Russian Agricultural Science Review*. 2015;6(6-2):5-7. Russian.
6. Yatsyk AV. [Water Management Ecology]. *Henezha*. 2004;4(6-7):434. Ukrainian.
7. Categories of fungicide solubility, persistence and mobility in soils (adapted from Karmin). IUPAC. Pesticide Properties Database; 1997.
8. PPDB: Pesticide Properties Data Base. [Electronic resource]. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
9. Antonenko A, Vavrinevych O, Omelchuk S et al. Prediction of Pesticide Risks to Human Health by Drinking Water Extracted From Underground Sources. *Georgian Medical News*. 2015;7-8(244-245):99-106.
10. Papa E, Castiglioni S, Gramatica P et al. Screening the leaching tendency of pesticides applied in the Amu Darya Basin (Uzbekistan). *Water research*. 2004;38:3485-94.
11. SSLRC classification: Classification of mobility. Soil Survey and land research centre. Cranfield University, UK.
12. Water Models. Pesticides: Science and Policy. [Electronic resource]. Available from: <http://www.epa.gov/oppefed1/models/water/#scigrow>

Стаття надійшла до редакції
21.12.2015



УДК 613.96:314.44:614

**О.В. Бердник,
О.П. Рудницька,
О.В. Добрянська**

ПРОСТОРОВО-ЧАСОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ЯК ІНСТРУМЕНТАРІЙ УПРАВЛІННЯ ПРОЦЕСАМИ ФОРМУВАННЯ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

*ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України»
вул. Попудренко, 50, Київ, 02660, Україна
SI «O.M. Marzyeev Institute of Hygiene and Medical Ecology NAMS of Ukraine»
Popudrenko str., 50, Kiev, 02660, Ukraine
e-mail: oberdnyk@ukr.net*

Ключові слова: динаміка захворюваності, прогноз захворюваності, діти старшого дошкільного віку
Key words: dynamics of morbidity, prognosis of morbidity, preschool age children

Реферат. Пространственно-временная характеристика заболеваемости как инструментарий управления процессами формирования общественного здоровья. Бердник О.В., Рудницкая О.П., Добрянская О.В. Пространственно-временная характеристика заболеваемости населения и прогнозирование ситуации на перспективу являются необходимым условием для обоснования управленческих решений и наиболее действенных мер, направленных на оптимизацию процессов формирования здоровья населения. Целью работы было определить тенденции изменения показателей заболеваемости детей 6-летнего возраста в динамике

1972-2014 годов и их прогнозные уровни. Анализ заболеваемости проводился на основании материалов учетной документации дошкольных учебных заведений и включал характеристику временной (за 42 года) и пространственной (различные с экологической точки зрения микрорайоны) компонент. Установлены негативные изменения в состоянии здоровья детей старшего дошкольного возраста, а именно - рост суммарной заболеваемости, распространенности болезней органов дыхания, воспалительных заболеваний глаза, болезней аллергической природы и т.п.. Более высокие уровни заболеваемости регистрируются в микрорайонах, прилегающих к крупным автомагистралям города, что может свидетельствовать о негативном влиянии выбросов передвижных источников загрязнения атмосферного воздуха на процесс формирования заболеваемости детей. Расчет прогнозных показателей на 2020 год показал дальнейшее повышение уровней распространенности болезней, этиопатогенетически связанных с загрязнением окружающей среды.

Abstract. Spatial-temporal characteristics of the diseases as a tool of management of public health formation. Berdnyk O.V., Rudnytska O.P., Dobrianska O.V. *Spatial-temporal characteristics of the population's morbidity and prognosis of the situation are the main conditions for substantiation of the management decisions directed at the optimization of public health formation. Determination of the tendencies of morbidity 6-years children of during 1972 – 2014 years and their prognosis levels was the aim of the study. The analysis of morbidity based on the preschool institution's health documents involved both temporal (42-years period of time) and spatial (different ecological districts) assessments. The negative changes in older preschool age children's health have been revealed: growth of total morbidity, prevalence of respiratory diseases, inflammatory diseases of the eye. The higher levels of morbidity are registered in the districts located near the highways of the city. It testifies to the negative influence of transport-related air pollution on the children's health formation. The estimation of prognostic levels (till 2020 year) showed future growth of diseases prevalence etiologically linked with air pollution.*

Згідно з «Національною стратегією реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 років», основною функцією держави у сфері профілактичної медицини і громадського здоров'я повинна бути «розробка політики і стратегії у галузі профілактики хвороб, охорони і промоції здоров'я» [5]. Виконання цього завдання передбачає реорганізацію служби медико-профілактичного забезпечення населення з «переносом» уваги лікарів-профілактів з контролю за безпекою умов життєдіяльності населення на забезпечення належного рівня його здоров'я.

До цього часу діяльність санітарно-епідеміологічної служби (а саме вона мала «забезпечити» профілактичну складову у формуванні здоров'я населення) базувалася на т.з. факторному підході: якщо чинники (екологічні, виробничі, навчальні тощо) будуть у межах гігієнічних нормативів, вони не впливатимуть негативно на здоров'я. Звідси і превалювання контролюючих функцій у діяльності СЕС. Показниками діяльності СЕС були не показники здоров'я населення району (міста, області), а кількість обстежень, лабораторних досліджень, питома вага проб з відхиленнями від нормативів тощо. Поза увагою санітарних лікарів залишалося саме здоров'я населення, що не давало змоги простежити й оцінити ефективність діяльності СЕС, тобто підтримку чи підвищення рівня здоров'я населення. Це й зумовило необхідність зміни пріоритетів і корегування функцій діяльності лікарів-профілактів [2, 3, 6].

В Угоді про асоціацію між Україною та Європейським Союзом є глава 22 «Громадське здоров'я», у 427-й статті якої зазначається, що одним з основних напрямків співробітництва України та ЄС має бути «попередження та контроль за неінфекційними хворобами». У теперішній час Україна проводить реформування медико-профілактичної служби в напрямку, спорідненому європейському – «від санітарного нагляду і боротьби з інфекційними хворобами до «нового» громадського здоров'я» [1].

Вивчення та аналіз здоров'я не є самоціллю. Сучасна медична статистика спрямована за потреби лікувальної ланки системи охорони здоров'я – на підставі її показників може проводитися оцінка ефективності диспансеризації та лікування; визначатися потреба в лікарях певного профілю, корегуватися і перепрофілюватися ліжковий фонд тощо. Але ці дані не дають повною мірою уявлення про здоров'я населення, оскільки збираються на підставі генералізуючого підходу, тобто не «зводяться на одну особу» і не можуть, зокрема, відповісти на питання, якою в певному районі (місті, області) є частка «здорових» людей. У той же час, саме лікар-профілакт є фахівцем, який має опікуватися збереженням здоров'я практично здорових людей, процесами його формування, визначенням та характеристикою детермінант здоров'я і на цій основі обґрунтовувати управлінські рішення щодо збереження та поліпшення здоров'я населення.

Підставою для прийняття управлінських рішень щодо визначення дієвих інструментів впливу на процеси формування здоров'я населення мають бути дані моніторингу (просторово-часової характеристики) захворюваності населення і прогнозування ситуації на перспективу. Цій проблемі присвячена робота, метою якої було дослідити тенденції зміни показників захворюваності дітей 6-річного віку за 42-річний період та визначити на цій основі прогнозні їх рівні до 2020 року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У лабораторії популяційного здоров'я ДУ «ІГМЕ НАМНУ» з 70-х років минулого сторіччя ведеться моніторинг стану здоров'я дитячого населення, яке проживає у різних, з екологічної точки зору, мікрорайонах міста. В цілому спостереженням були охоплені діти всіх вікових груп (від 3 до 14 років), але в цій роботі об'єктом дослідження обрані лише контингенти дітей старшого дошкільного віку. Вибір цієї вікової групи зумовлений, з одного боку, тим, що вік 6-7 років відноситься до т.з. екогенетичних періодів розвитку дитини, а з іншої – тим, що діти 6-річного віку перед вступом до школи проходять поглиблені медичні огляди, і це дає змогу отримати досить вичерпну інформацію щодо стану їх здоров'я. Дані щодо патологічної ураженості (за результатами медоглядів) доповнювалися матеріалами звернень за медичною допомогою в поліклінічні установи за 2 роки. Методика збору даних про захворюваність була ідентичною в усіх часових зрізах (1972-73; 1977-78; 1983-84; 1989-90; 1995-96; 2001-02; 2007-08; 2013-14), що дозволяє проводити їх порівняння.

Стратифікація масиву отриманих даних передбачала розподіл за ознакою «місце проживання дитини і розташування дитячої установи, яку він відвідує»: території, розташовані вздовж автомагістралей міста («А»), та території, прилеглі до промислових підприємств («П»).

На першому етапі дослідження був проведений аналіз динаміки показників захворюваності дітей 6-річного віку за 8 періодів спостереження. Оскільки старатифікаційною ознакою були умови довкілля, основна увага була зосереджена на тих видах патології, розвиток яких етіопатогенетично може бути пов'язаний зі станом атмосферного повітря. Інтервальні часові ряди (з 6-річним інтервалом) характеризувалися загальноновизначеними показниками динамічних рядів [4].

Отримані дані щодо існуючих та ретроспективних рівнів захворюваності, а також по-

казників часових рядів, були статистичною підставою для визначення їх майбутніх значень на період 2020 року, що проводилося на другому етапі роботи. Прогнозування проводилося із застосуванням методу ковзної середньої, який відноситься до групи методів екстраполяції, і спирається на припущення, що основні тенденції минулого зберігатимуться і в майбутньому. Для характеристики точності прогнозу визначалася похибка апроксимації (ϵ), і на її основі проводилася оцінка точності прогнозів [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз захворюваності відібраного контингенту дітей передбачав характеристику часової (динаміка 1972-2014 роки) та просторової (різні за станом довкілля мікрорайони) компонент.

За весь період спостереження рівень захворюваності дітей 6-річного віку збільшився на 62,2%. Однак зростання рівня захворюваності всього контингенту майже виключно зумовлено збільшенням захворюваності дітей, які проживають біля автомагістралей. Так, якщо у дитячого населення в мікрорайонах групи «П» рівень зріс на 46,7%, то в мікрорайонах групи «А» - на 117,5 % (рис. 1).

У 1972-73 роках різниця в показниках сумарної захворюваності дітей у мікрорайонах, прилеглих до промислових підприємств і до автомагістралей, становила 78,2 випадки на 100 обстежених (рівень був вищим у мікрорайонах, прилеглих до великих промислових підприємств); через 11 років (1983-84) показники практично зрівнялися; а ще через 12 років (1995-96) показники захворюваності дітей, які мешкають біля автомагістралей, вже перевищували аналогічні у дітей, які проживають біля підприємств, на 15,9 випадку. У 2013-14 роках ця різниця становить вже 270,1 випадку на 100 дітей. Відповідно до цього змінюється і співвідношення рівнів сумарної захворюваності (промислових підприємств/автомагістралей).

Так, якщо в 1972-73 роках воно становило 1,27, тобто превалювала захворюваність у мікрорайонах біля промислових підприємств, то в 2013-14 роках воно становить 0,56, тобто превалює захворюваність у мікрорайонах біля автошляхів (рис. 2). Перетин рівня співвідношення 1:1 спостерігався в період 1983 – 1996 років та був зумовлений, головним чином, збільшенням автопарку міста. Ще суттєвіше змінюється показник співвідношення починаючи з 1996 року і пов'язано це, вочевидь, зі спадом виробництва і, відповідно, зі зменшенням викидів промислових підприємств в атмосферне повітря міста.

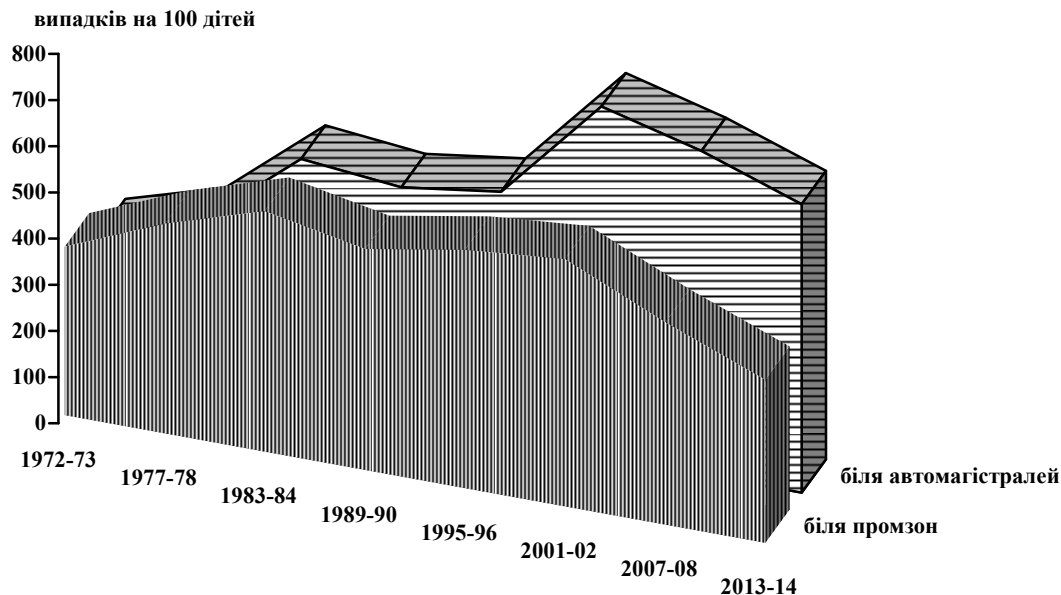


Рис. 1. Динаміка зміни рівнів сумарної захворюваності дітей дошкільного віку, які проживають у різних мікрорайонах

Аналогічна ситуація виявлена і для хвороб органів дихання, оскільки саме на них припадає близько 75% всіх випадків захворювань у дітей дошкільного віку.

Відношення рівнів захворюваності органів дихання в 1972-73 та 2013-14 роках у групі

мікрорайонів «П» становить – 1:1,1; а в групі мікрорайонів «А» - 1:2,8. Така ж ситуація простежується і по групі гострих респіраторних інфекцій (1:1,1 та 1:2,7 відповідно); хвороб алергічної природи (1:1,1 та 1:2,1) та інших груп та класів хвороб, окрім хвороб вуха та шкіри.

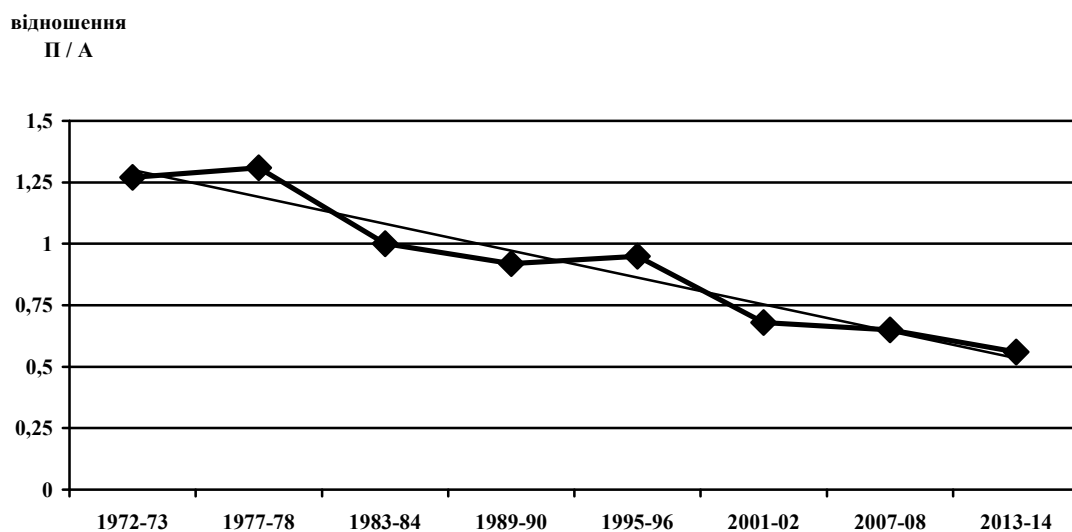


Рис. 2. Динаміка зміни співвідношення сумарної захворюваності дітей дошкільного віку, які проживають у різних мікрорайонах

Привертає увагу динаміка розповсюдженості хвороб алергічної природи (рис. 3). До цієї групи нами були віднесені захворювання різних класів хвороб за МКХ-10, такі як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, бронхіальна астма, алергічний дерматит тощо. Згідно з даними багаторічних спостережень, в обох групах мікрорайонів простежуються два піки підвищення

захворюваності: в 1983-84 та 2007-08 роках. Зважаючи на синхронність цього явища, воно не може бути пояснене виключно зміною стану довкілля: вочевидь, у ті періоди мали місце негативні зміни погодно-кліматичних умов, які призвели до посилення негативного впливу забруднень атмосферного повітря (смоги тощо), але це питання потребує додаткового вивчення.

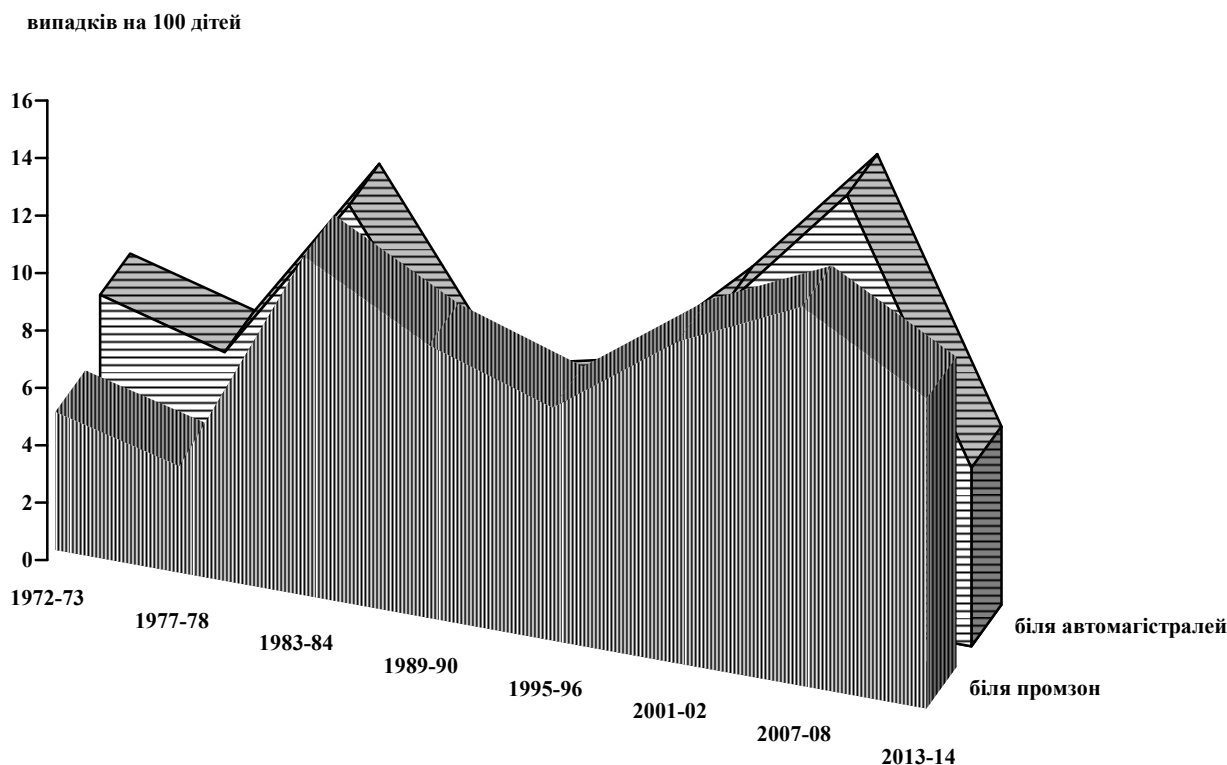


Рис. 3. Динаміка зміни рівнів розповсюдженості хвороб алергічної природи у дітей дошкільного віку, які проживають у різних мікрорайонах

На другому етапі роботи було проведено прогнозування рівня захворюваності на наступний 6-річний період.

Як свідчать отримані дані (табл. 1), до 2020 року прогнозується подальше зростання сумарної захворюваності дітей 6-річного віку на 10,7%. При цьому рівень поширеності хвороб органів дихання і ГРІ, у тому числі, залишиться практично на існуючому рівні. Це можна було б розглядати як позитивний факт, якби не суттєве прогнозоване збільшення рівня інфекційної

захворюваності (на 22,8%). Зазвичай, в епідеміологічних дослідженнях як показники резистентності організму розглядаються частота ГРІ та інфекційних хвороб. В обох випадках велику роль відіграє неспецифічна складова резистентності, але, крім того, у другому випадку має значення і специфічний імунітет. Вочевидь, у цьому й полягає причина різної спрямованості зміни прогнозованих показників; це питання потребує детальної перевірки й аналізу з боку епідеміологів.

Таблиця 1

Прогнозовані (на 2019-2020 роки) показники рівнів захворюваності дітей 6-річного віку

Клас / група хвороб	Рівень захворюваності (2013-14); на 100 дітей	Прогноз на 2019-20 роки			
		рівень захворюваності; на 100 дітей	ε (похибка апроксимації, %)	оцінка точності прогнозу	тенденція
Хв. органів дихання	427,2	423,6	7,6	висока	~
Запальні хв. ока	5,9	7,8	33,0	задовільна	↑
Хв. вуха	13,1	13,7	6,4	висока	↑
Хв. шкіри і підшкірної клітковини	9,5	9,1	46,8	задовільна	~
Хв. алергійної природи	8,5	9,3	24,3	задовільна	↑
Інфекційні хвороби	18,4	22,6	16,9	добра	↑
Сумарна захворюваність	488,7	541,1	16,2	висока	↑

Аналіз отриманих прогнозованих показників захворюваності з урахуванням місця проживання (табл.2) показав, що зростання сумарної захворюваності спостерігатиметься в обох групах мікрорайонів («А» - на 10,3%; «П» - на 17,2%). Незважаючи на більш інтенсивний приріст захворюваності в мікрорайонах другої групи («П»),

рівень її в мікрорайонах біля автомагістралей («А») залишатиметься більш високим. Згідно з отриманими даними, в обох групах мікрорайонів залишатимуться практично без змін рівні розповсюдженості хвороб органів дихання і, в тому числі, ГРІ.

Таблиця 2

Прогнозовані (на 2019-20 роки) показники рівнів захворюваності дітей 6-річного віку, які проживають біля автомагістралей міста («А») та біля промислових підприємств («П»)

Клас / група хвороб	Мікрорайони спостереження	Рівень захворюваності (2013-14); на 100 дітей	Прогноз на 2019-20 роки			
			рівень захворюваності; на 100 дітей	ε (похибка апроксимації, %)	оцінка точності прогнозу	тенденція
Хв. органів дихання	А	538,6	531,5	12,8	добра	~
	П	316,4	315,5	6,3	висока	~
Хв. вуха	А	13,8	15,5	27,0	задовільна	↑
	П	12,3	12,0	14,1	добра	~
Хв. шкіри і підшкірної клітковини	А	10,8	10,6	29,7	задовільна	~
	П	8,2	4,7	14,8	добра	↓
Хв. алергійної природи	А	10,8	11,0	32,8	задовільна	~
	П	6,2	7,5	28,7	задовільна	↑
Інфекційні хвороби	А	32,6	31,1	10,1	добра	~
	П	4,1	14,0	27,4	задовільна	↑
Сумарна захворюваність	А	623,7	688,1	17,2	добра	↑
	П	353,6	414,3	4,0	висока	↑

ВИСНОВКИ

1. Аналіз динаміки рівнів захворюваності дітей 6-ти річного віку за період 1972-2014 років виявив негативні тенденції у стані їх здоров'я, а саме: зростання сумарної захворюваності, поширеності хвороб органів дихання, запальних хвороб ока та вуха тощо. Більш високі рівні захворюваності реєструються в мікрорайонах, прилеглих до великих автомагістралей міста, що є свідченням негативного впливу на процес формування захворюваності дітей викидів в атмосферне повітря від пересувних джерел забруднення.

2. Розрахунок показників на перспективу до 2020 року показав, що, попри зниження темпів зростання захворюваності, рівні розповсюдженості хвороб, етіопатогенетично пов'язаних із забрудненням довкілля, будуть підвищуватися. Незважаючи на більш інтенсивний приріст захворюваності у мікрорайонах біля промпідприємств, рівень її в мікрорайонах біля автомагістралей залишатиметься більш високим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гульчий О.П. Профілактична медицина – модне гасло чи нова парадигма охорони здоров'я? [Електронний ресурс] / О.П. Гульчий. – Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/profilaktichna-medicina-modne-gaslo-chi-nova-paradigma-oxoroni-zdorovya/>
2. Гушук І. До питань організації системи громадського здоров'я в Україні / І. Гушук // Довкілля та здоров'я. – 2015. - № 2. - С. 78 – 79.
3. Литвинова О.Н. Лікар, який охороняє здоров'я / О.Н. Литвинова. - Тернопіль, 2008. – 235с.
4. Научно-методические рекомендации по вопросам диагностики социальных рисков и прогнозирования вызов, угроз и социальных последствий [Электронный ресурс] / Российский государственный социальный университет – Москва, 2010. - Режим доступа: <http://www.ekonomika-st.ru/drugie/metodi/metodi-prognoz-1-2.html>.

5. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 років [Електронний ресурс]. – Режим доступу: - <http://www.apteka.ua/article/327094>
6. Піраміда громадського здоров'я – який щабель належить лікарю? [Електронний ресурс]. – 2015. – Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/piramida-gromadskogo-zdorovya-yakij-shhabel-nalezhit-likaryu/>
7. Садовникова Н.А. Анализ временных рядов и прогнозирование: учебное пособие [Электронный ресурс] / Н.А. Садовникова, Р.А. Шмойлова; Московский государственный университет экономики, статистики и информатики. – М., 2001. – 67 с. – Режим доступа: http://techlibrary.ru/b/2z1a1e1p1c1o1j1l1p1c1a_2v.2h._2001.pdf.

REFERENCES

1. Gul'chiy OP. [Preventive medicine - a trendy slogan or a new paradigm of health care?]. Ukrainian. Available from: <http://www.vz.kiev.ua/profilaktichna-medicina-modne-gaslo-chi-nova-paradigma-oxoroni-zdorovya>
2. Gushchuk I. [Issues of the system of public health in Ukraine]. Dovkillya ta zdorov'ya. 2015;2:78-79. Ukrainian.
3. Litvinova ON. [The doctor who protects health]. Ternopil'. 2008:235s. Ukrainian.
4. [Scientific guidelines for the diagnosis and prediction of the risk of social challenges, threats and social impacts]. Russian State Social University. Moscow. 2010. Russian. Available from: <http://www.ekonomika-st.ru/drugie/metodi/metodi-prognoz-1-2.html>.

5. [National Strategy for health care reform in Ukraine in 2015-2020 years]. Ukrainian. Available from: <http://www.apteka.ua/article/327094>
6. [Pyramid of public health - which belongs to the physician level?]. 2015. Ukrainian. Available from: <http://www.vz.kiev.ua/piramida-gromadskogo-zdorovya-yakij-shhabel-nalezhit-likaryu/>
7. Sadovnikova NA, Shmoylova RA. [Time series analysis and forecasting: a tutorial]. Moskovskiy gosudarstvennyy universitet ekonomiki, statistiki i informatiki. 2001:67s. Russian. Available from: http://techlibrary.ru/b/2z1a1e1p1c1o1j1l1p1c1a_2v.2h._2001.pdf.

Стаття надійшла до редакції
18.12.2015



УДК 614.71:504.06:327:342.52:614

**А.А. Петросян,
Л.М. Черненко***

АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ ЗАКОНОДАВЧИХ ДОКУМЕНТІВ, ЯКІ РЕГУЛЮЮТЬ ЯКІСТЬ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ

*ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України»
лабораторія гігієни повітря та оцінок ризику
вул. Попудренка, 50, Київ, 02660, Україна
Санітарно-епідеміологічна станція Державного управління справами*
вул. Акад. Заболотного, 15, Київ, 03143, Україна
SI «O.M. Marzeiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Air Hygiene and Risk Assessment Laboratory
Popudrenka str., 50, Kyiv, 02660, Ukraine
e-mail: arinapetrosian@mail.ru
Sanitary epidemiological station State Administration of Affairs*
Acad. Zabolotnogo str., 15, Kyiv, 03143, Ukraine
e-mail: lapka111@ukr.net*

Ключові слова: забруднення атмосферного повітря, конвенції, директиви, здоров'я
Key words: ambient air pollution, conventions, directives, health

Реферат. Аналіз міжнародних законодавчих документів, які регулюють якість атмосферного повітря. Петросян А.А., Черненко Л.М. На сьогоднішній день Україною підписано і ратифіковано три основних конвенції і прийнято шість Директив ЄС стосовно якості атмосферного повітря, безпечної для здоров'я людини. При цьому методологія оцінки ризику для здоров'я населення в представлених документах розглядається як найбільш ефективний управлінський інструмент. Для підвищення ефективності транспозиції міжнародного законодавства в області регулювання якості атмосферного повітря необхідно прийняти наступні заходи: визначити нижній і верхній поріг оцінювання небезпечності забруднення атмосферного повітря для здоров'я населення; забезпечити використання оцінки ризику для здоров'я населення при визначенні зон ризику і агломерацій по всій території України; встановити взаємозв'язок між різними методами вимірювань; покласти в основу принципу підготовки місцевих, регіональних і національних планів оцінки покращення якості атмосферного повітря, який базується на ймовірністному підході; сприяти розвитку інформаційних систем, стосовно оцінки якості повітря і стану здоров'я населення з використанням переліку індикаторів здоров'я.

Abstract. Analysis of international legislative documents that regulates ambient air quality. Petrosian A.A., Chernenko L.M. Today Ukraine signed and ratified three major conventions and accepted six EU Directives concerning the ambient air quality that is safe for human health. In these documents risk assessment methodology for public health is considered as the most effective management instrument. To improve the efficiency of transposition of international legislation in ambient air quality regulating, the following primary measures should be taken: to estimate lower and upper limit of air pollution danger assessment for public health and to put the method of assessment in dependence of ambient air quality; to ensure the application of risk assessment for public health at determining risk zones and agglomerations throughout the whole territory of Ukraine; to establish the interconnection between different methods of measurement; to take as a base principle of preparation of local, regional and national plans assessment of improvement of ambient air quality basing on probability approach; to promote the development of information systems evaluating ambient air quality and public health using the list of health indicators.

Підписання Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом відкрило нові можливості щодо реалізації наукових досліджень та створення нових стандартів у різних сферах суспільного життя. Для України впровадження законодавства ЄС в галузі охорони довкілля відбувається в межах восьми секторів і регламентується 29 джерелами права: конвенціями, директивами та регламентами [2, 5]. Ці докумен-

ти повинні бути транспоновані до законодавчих та нормативних документів України. Сектор 3 «якість атмосферного повітря», сектор 6 «промислове забруднення» та сектор 7 «зміна клімату та захист озонового шару» викладені в додатку ХХХ Угоди «Україна–ЄС» та мають пряме відношення до вирішення медико-екологічних завдань та управління якістю повітря на основі

ймовірнісних оцінок впливу на громадське здоров'я [8, 9, 10].

Мета роботи – проаналізувати відповідність українського законодавства в галузі охорони та гігієни повітря міжнародним вимогам щодо управління якістю довкілля.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

При здійсненні цього аналізу було використано конвенції, які містять домовленості країн щодо зниження забруднення атмосферного повітря; директиви ЄС, спрямовані на підвищення якості атмосферного повітря, та використані основні принципи, які використовує ВООЗ у діяльності робочих груп по забрудненню атмосферного повітря та змін клімату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До поняття нормативно-правових актів належать документи, що приймаються у встановленому порядку вповноваженими на те державними чи іншими компетентними органами, які встановлюють або відміняють норми права. Для зменшення викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних та пересувних джерел в Україні впроваджено та імплементовано ряд нормативно-правових актів і механізмів регулювання в галузі охорони атмосферного повітря, де основними завданнями є попередження впливу забруднення на громадське здоров'я та боротьба з ним [2, 7]. Вирішення цих завдань висвітлено та представлено в низці багатосторонніх міжнародно-правових угод. Для загального управління якістю атмосферного повітря Україною були підписані та ратифіковані три основні конвенції:

1. Конвенція про транскордонне забруднення повітря на великі відстані (1979 р.), в якій зазначається, що сторони конвенції виражають рішучість охороняти людину й довкілля від забруднення повітря за рахунок регулювання якості повітря, встановлення дозо-ефектних залежностей впливу, розробки нових технологій скорочення викидів. Використання наукової складової та підвищення прозорості рішень за рахунок розвитку інформаційних систем.

2. Рамкова Конвенція ООН про зміни клімату, Закон України від 29.10.96 р. №435/96-ВР, в якій зазначається, що "Несприятливі наслідки зміни клімату" означають зміни у фізичному середовищі або біоті, які викликаються зміною клімату, і дуже негативно впливають на «здоров'я і добробут людини». Ця конвенція закликає взяти на себе відповідальність за життя та здоров'я майбутніх поколінь.

3. Орхуська конвенція (1998 р.), Закон України від 06.07.1999 р. № 832. У ній зазначається, що «Орхуська Конвенція була прийнята з метою сприяння захисту права кожної людини нинішнього і прийдешніх поколінь жити в навколишньому середовищі, сприятливому для її здоров'я та добробуту, кожна зі Сторін гарантує права на доступ до інформації, на участь громадськості в процесі прийняття рішень і на доступ до правосуддя з питань, що стосуються навколишнього середовища, відповідно до положень зазначеної Конвенції».

Наведене вище свідчить про те, що в кожній з Конвенцій основним об'єктом, на який спрямовані домовленості, є людина та її здоров'я, але основним виконавцем зазначено Міністерство екології та природних ресурсів України. Також це прописано та вимагається діючими Директивами ЄС, а саме в: Директиві 2008/50/ЄС „Про якість атмосферного повітря та чистіше повітря для Європи”; Директиві 2004/107/ЄС щодо миш'яку, кадмію, ртуті, нікелю та поліциклічних ароматичних вуглеводнів у навколишньому повітрі; Директиві 2004/42/ЄС про обмеження викидів летких органічних сполук через використання органічних розчинників у певних фарбах і лаках та продуктах повторної обробки автомобілів та про внесення змін до Директиви 1999/13/ЄС; Директиві 1999/32/ЄС щодо зменшення вмісту сірки у певних видах рідкого палива (вносить зміни до Директиви 93/12/ЄС); Директиві 94/63/ЄС стосовно контролю викидів летких органічних сполук (ЛОС), що виникають зі сховищ бензину та при його транспортуванні з терміналів до сервісних станцій; Директиві 2001/80/ЄС про обмеження викидів деяких забруднюючих речовин в атмосферу з великих спалювальних установок.

Але, на жаль, відповідність національної політики вимогам вищевказаних документів знаходиться на дуже низькому рівні, при тому що прийнято ряд законів, в яких питання охорони атмосферного повітря віднесені до першочергових, а саме: «Основні напрямки державної політики України в галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів та забезпечення екологічної безпеки» (п. 29, Постанова Верховної Ради України від 05 березня 1998 р. № 188/98-ВР); Національний план дій з охорони навколишнього природного середовища України на період 2011-2015 роки (Розпорядження КМУ №577-р від 25.05.2011 р.), Стратегія національної екологічної політики України на період до 2020 року (ЗУ №2818-VI від 21.12.2010 р.) та у

Протоколи про стратегічну екологічну оцінку (ЗУ №562-VIII від 01.07.2015 р.) [1, 3, 4]. При цьому в якості стратегічних заходів визначено зменшення обсягу викидів загальнопоширених забруднюючих речовин: стаціонарними джерелами до 2015 року на 10 відсотків і до 2020 року на 25 відсотків базового рівня; пересувними джерелами шляхом встановлення нормативів вмісту забруднюючих речовин у відпрацьованих газах до 2015 року відповідно до стандартів Євро-4, до 2020 року – Євро-5; визначення цільових показників вмісту небезпечних речовин в атмосферному повітрі, зокрема для важких металів, неметанових летких органічних сполук, зв'язаних часток пилу (діаметром менше 10 мкм) та стійких органічних забруднюючих речовин з метою їх врахування при встановленні технологічних нормативів викидів забруднюючих речовин стаціонарними джерелами забруднення.

Однак провідна роль щодо досягнення вищевказаних цілей у сфері покращення та охорони атмосферного повітря належить Міністерству екології та природних ресурсів України, яке, відповідно до Положення про нього, затвердженого Указом Президента України від 13 квітня 2011 р. № 452/2011, уповноважене: здійснювати нормативно-правове регулювання у сфері охорони атмосферного повітря; видавати документи дозвільного характеру у відповідній сфері тощо (ЗУ «Про дозвільну систему у сфері господарської діяльності» (№ 2806-IV від 06 вересня 2005 р.).

На сьогодні досвід впровадження та використання оцінки ризику для здоров'я населення від забруднення повітря при розробці проміжних технологічних нормативів дозволяє коригування існуючого регулювання допустимих викидів за рахунок залучення гігієністів. Проведені дослідження та розрахунки на підставі ймовірнісної оцінки були використані при розробці технологічного нормативу допустимих викидів забруднюючих речовин із устаткування (установки) для випалювання та агломерації металеві руди (включаючи сульфідну руду) та затверджені Наказом №671 від 21.12.2012 р. Міністерства екології та природних ресурсів України [6].

Крім того, існує приклад використання оцінки ризику для здоров'я населення при створенні планів екологічних дій в Україні. Так, у м. Запоріжжі була створена та впроваджена обласна комплексна програма охорони довкілля, раціонального використання природних ресурсів та забезпечення екологічної безпеки (Рішення

Запорізької обласної ради від 28.03.2013 р. №29) [11]. Таким чином, зважаючи на позитивні приклади використання ймовірнісних підходів до оцінок впливу забрудненого повітря на здоров'я населення, при імplementації міжнародного законодавства, слід розгорнути роботи зі створення нормативно-законодавчої підтримки прийняття управлінських рішень у галузі громадського здоров'я.

ВИСНОВКИ

Для завершення транспозиції вимог європейського законодавства на шляху вступу України до ЄС та ратифікованих документів, що імplementовані в основних вітчизняних документах – ЗУ «Про Основні засади (стратегію) державної екологічної політики України на період до 2020 року» та у Протоколі про стратегічну екологічну оцінку (ЗУ №562-VIII від 01.07.2015 р.), необхідно вжити таких першочергових заходів:

1. Оцінити нижній та верхній порогові оцінювання небезпеки забруднення атмосферного повітря для здоров'я населення та поставити у залежність спосіб оцінювання від якості атмосферного повітря, як це зазначено в Конвенції про трансграничне забруднення повітря на великій відстані та Директиві 2008/50/ЄС.

2. Забезпечити виконання Директиви 2008/50/ЄС за допомогою використання оцінки ризику для здоров'я населення, шляхом визначення зон та агломерацій по всій території України за ступенем забруднення атмосферного повітря, а також порядок перегляду класифікації зон та агломерацій залежно від порогів оцінювання.

3. Встановити взаємозв'язок між різними методами вимірювання (спостереження, моделювання, розрахунки тощо), як того вимагає Рамкова Конвенція ООН по змінам клімату та Директива 2008/50/ЄС.

4. Покласти в основу принципів підготовки місцевих, регіональних або національних планів оцінки покращення якості атмосферного повітря, базовану на ймовірнісному підході.

5. Підвищити якість співпраці з громадськістю в межах імplementації Орхуської конвенції, сприяти розвитку інформаційних систем щодо оцінки якості повітря та стану здоров'я населення з використанням переліку індикаторних показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Національний план дій з охорони навколишнього природного середовища України на період 2011-2015 роки: розпорядження Кабінету Міністрів України від 25 травня 2011 року №577-р [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/577-2011-%D1%80#n9>.
2. Огляд стану гармонізації законодавства України з вимогами права ЄС [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.menr.gov.ua/docs/activity-adaptation/Overview.pdf>
3. Основні засади (стратегія) національної екологічної політики України на період до 2020 року: закон України від 21 грудня 2010 року № 2818-VI. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2818-17>
4. Протокол про стратегічну екологічну оцінку до Конвенції про оцінку впливу на навколишнє середовище у трансграничному контексті: закон України від 01.07.2015 р. №562-VIII. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/995_b99
5. Турос О.І. Гігієна повітря / О.І. Турос, А.А.Петросян, Л.І. Михіна // Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики: зб. наук. пр. – Київ, 2011. – С. 133-149.
6. Турос О.І. Спосіб розробки технологічного нормативу допустимих викидів вуглецю оксиду від агрегаційних машин підприємств гірничо-металургійного комплексу України / О.І. Турос, Л.М. Черненко, А.А. Петросян // Гігієна населених місць: зб. наук. статей. – 2015. – № 66 – С. 36-44
7. Турос О.І. Шляхи гармонізації діяльності санітарно-епідеміологічної служби з вимогами Європейського Союзу в галузі гігієни атмосферного повітря / О.І. Турос // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (другі марзевські читання): зб. тез доп. наук.-практ. конф. – Київ, 2006.– С. 212-213.
8. Ambient (outdoor) air quality and health: fact sheet [Електронний ресурс]. – 2014. – № 313. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
9. Environment and Human Health : Joint EEA-JRS report / European Environment Agency. – Copenhagen, 2013. – 112 p.
10. Report of the European Environment and Health Ministerial Board to the WHO Regional Committee for Europe and the United Nations Economic Commission for Europe Committee on Environmental Policy. – Copenhagen, 2013. – 7 p.
11. Risk Assessment Capacity Building Program in Zaporizhzhia Ukraine: Emissions Inventory Construction, Ambient Modeling, and Hazard Results / J. C. Caldwell, A. Serdyuk, O. Turos, A. Petrosian [et al.] // J. Environmental Protection. – 2013. – N 4. – P. 1476-1487.

REFERENCES

1. [National action plan for environmental protection for 2011-2015: resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of May 25, 2011 N 577-p]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/577-2011-%D1%80#n9>. Ukrainian.
2. [Review of harmonization of Ukrainian laws with the requirements of EU]. Available from: <http://www.menr.gov.ua/docs/activity-adaptation/Overview.pdf>. Ukrainian.
3. [On the basic principles (strategy), of the state ecological policy of Ukraine for the period until 2020: law of Ukraine of December 21, 2010 N 2818-VI]. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2818-17>. Ukrainian.
4. [Protocol on strategic environmental assessment to the convention on environmental impact assessment in a transboundary context: law of Ukraine of July 1, 2015 N 562-VIII]. Available from: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/995_b99. Ukrainian.
5. Turos OI, Petrosjan AA, Myhina LI. [Air hygiene]. Dosvid ta perspektyvy naukovoogo suprovodu problem gigijenichnoi nauky ta praktyky, zb. nauk. pr. 2011;133-149. Ukrainian.
6. Turos OI, Chernenko LM, Petrosjan AA. [Method of developing technological standards for permissible emissions of carbon oxides from sintering machines of mining and metallurgical complex of Ukraine]. Gigijena naselenyh misc', zb. nauk. statej. 2015;66:36-44. Ukrainian.
7. Turos OI. [Directions of harmonization of sanitary and epidemiological service activity with EU requirements in the field of air hygiene]. Aktual'ni pytannja gigijeny ta ekologichnoi bezpeky Ukrainy (drugi marzejevs'ki chytannja). 2006;212-213. Ukrainian.
8. Ambient (outdoor) air quality and health: fact sheet [Internet]. 2014;313. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
9. Environment and Human Health: Joint EEA-JRS report. Copenhagen: EEA. 2013;112.
10. Report of the European Environment and Health Ministerial Board to the WHO Regional Committee for Europe and the United Nations Economic Commission for Europe Committee on Environmental Policy. Copenhagen: 2013;7.
11. Caldwell JC, Serdyuk A, Turos O, Petrosian A, et al. [Risk Assessment Capacity Building Program in Zaporizhzhia Ukraine: Emissions Inventory Construction, Ambient Modeling, and Hazard Results]. Journal of Environmental Protection. 2013;4:1476-87.

Стаття надійшла до редакції
22.12.2015

УДК 616.33+616.342]-002.4-036.8-053(477)

І.Д. Дужий,
С.О. Мунтян *
В.Ю. Дубницький **,
С.В. Харченко,
В.А. Сміянов

ПРОГНОЗ СМЕРТНОСТІ ВІД ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ДЛЯ РІЗНИХ СТАТЕВО-ВІКОВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

*Сумський державний університет
кафедра загальної хірургії, радіаційної медицини і фізіотерапії
вул. Троїцька, 48, Суми, 40022, Україна*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» **

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

*Харківський інститут банківської справи ***

пр. Перемоги, 55, Харків, 61000, Україна

Sumy State University

Department of General Surgery, Radiology and Phtisiology

Troyistka str., 48, Sumy, 40022, Ukraine

e-mail: s.v.kharchenko@gmail.com

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

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

*Kharkiv Institute of Banking ***

Peremogy av., 55, Kharkov, 61000, Ukraine

Ключові слова: *прогноз, смертність, виразкова хвороба, населення*

Key words: *forecast, mortality, ulcer disease, population*

Реферат. Прогноз смертності от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки для разных возрастно-половых групп населения Украины. Дужий И.Д., Мунтян С.А., Дубницький В.Ю., Харченко С.В., Сміянов В.А. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от язвенной болезни будет иметь тенденцию роста до 2030 года. Путем прогнозирования возможно выявит страны и соответствующие группы населения с наибольшими рисками смерти от язвенной болезни. Авторы работы выполнили прогнозирование смертности от осложненных форм язвенной болезни для лиц мужского и женского пола и возрастных групп (15-24, 25-34, 35-54, 55-74, более 75, 15 - более 75) в нашей стране. Проанализированы данные Всемирной организации здравоохранения с 1991 по 2012 год по абсолютным количествам умерших обеих полов от язвенной болезни (K25-K27 по Международной классификации болезней 10 пересмотра) в Украине, которые пересчитаны de novo как показатель относительной смертности (на 100 000 живых соответствующего возраста). В результате проведенного анализа законов распределения и подсчета их параметров соответствующих возрастных групп установлено, что существует тенденция к росту относительного количества умерших. Существенный рост количества смертей от язвенной болезни наблюдается после 55 лет у лиц как мужского, так и женского пола. После 75 лет эта тенденция более выражена.

Abstract. Mortality forecast from gastroduodenal ulcer disease for different gender and age population groups in Ukraine. Duzhiy I.D., Muntyan S.O., Dubnitskiy V.Yu., Kharchenko S.V., Smianov V.A. Until 2030 the ulcer mortality will have a growing trend as estimated by the World Health Organization. Detection of countries and population groups with high risks for the ulcer mortality is possible using forecast method. The authors made a forecast of mortality rate from complicated ulcer disease in males and females and their age groups (15-24, 25-34, 35-54, 55-74, over 75, 15 - over 75) in our country. The study included data of the World Health Organization Database from 1991 to 2012. The work analyzed absolute all-Ukrainian numbers of persons of both genders died from the ulcer causes (K25-K27 coded by the 10th International Diseases Classification). The relative mortality per 100 000 of alive persons of the same age was calculated de novo. The analysis of distribution laws and their estimation presents a trend of growth of the relative mortality. A remarkable increase of deaths from the ulcer disease is observed in males and females of the age after 55 years old. After the age of 75 years this trend is more expressed.

З клінічної практики відомо, що частота та ризик смерті від ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки поміж осіб чоловічої та жіночої статті досить відрізняється.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, тенденція смертності від виразкової хвороби у світі буде зростати до 2030 року. Відносне збільшення летальних випадків порівняно з

2015 роком буде превалювати у жінок і зросте в 1,32 разу, а у чоловіків в 1,28 разу. Проте за абсолютними показниками у 2030 році кількість померлих чоловіків становитиме 200 875 осіб, а жінок – 154 763.

Ця тенденція не є тотожною для всіх країн світу [5]. Так, незважаючи на збільшення смертності від виразкової хвороби у всьому світі, у деяких країнах Західної Європи, а саме в Німеччині, Франції, Нідерландах, Іспанії та Швейцарії спостерігається зменшення смертності, навіть з огляду на частоту медикаментозних виразок [8]. Окремі країни Північної Європи (Ісландія) пов'язують спад смертності від виразкової хвороби з автоматизацією та підвищенням гігієни суспільства, що сприяє зменшенню інфікування Гелікобактерною інфекцією, і, відповідно, зменшенню частоти виразкової хвороби [10]. Проте при аналізі тенденції розповсюдження виразкової хвороби для всієї Європи, США, Японії та Австралії потрібно враховувати інші впливи, особливо віковий фактор, оскільки він є визначальним щодо можливості акумулювати вплив етіологічних чинників виразкової хвороби на тій чи іншій території [7].

Для України прогнозування смертності від виразкової хвороби на популяційному рівні детально не вивчалось за останню декаду років або проводились описові дослідження в регіональному аспекті [4, 2, 6]. Однак у 80-х роках в Україні існували таблиці смертності та очікуваної тривалості життя для широкого загалу, які передбачали імовірну смертність протягом життя для всього населення, не виокремлюючи осіб внаслідок окремих захворювань [9]. У теперішній час на тлі значної поширеності виразкової хвороби в Україні прогнозування смертності є вельми актуальним. Такий прогноз надасть можливість виявити геронтологічні та демографо-біологічні аспекти життя людини з виразковою хворобою та можливими її фатальними ускладненнями і сприятиме проведенню соціально-економічних заходів та дозволить індивідуалізувати лікувально-профілактичні та медичні страхові програми для осіб з виразковою хворобою на території нашої держави.

Мета роботи: провести прогнозування в Україні смертності від ускладнених форм виразкової хвороби в різних статевих та вікових групах (15-24, 25-34, 35-54, 55-74, більше 75, 15 - більше 75).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У процесі роботи ми використовували дані щорічної кількості смертельних випадків протягом 1991-2012 років в Україні, які висвітлені

для публічного використання Всесвітньою організацією здоров'я (WHO Mortality Database та Global Health Observatory Data Repository, www.who.int). Перерахунок абсолютної кількості померлих на показник відносної смертності (на 100 000 живих осіб) проводили з урахуванням чисельності населення України, оприлюдненої Державною Службою Статистики України та Всесвітньою організацією хорони здоров'я. Критеріями включення до аналізу були такі параметри: виразка шлунка (К 25), виразка дванадцятипалої кишки (К 26) чи виразка невизначеної локалізації (К 27) як специфічна причина смерті за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду; вік померлих від 15 і більше років, констатація смерті на території України. Розподіл вікових груп проводили за таким віковим цензом: від 15 до 24 років, від 25 до 34 років, від 35 до 54 років, від 55 до 74 років, особи віком понад 75 років. Окремо аналізували групу, яка об'єднувала усіх досліджених: осіб від 15 до 75 років і старших. Критерієм виключення був вік до 15 років, оскільки прогноз для цієї категорії ускладнений через відсутність летальних форм виразкової хвороби або значно малу кількість випадків між роками спостережень.

Статистичну обробку проводили за такими етапами: перевірка автокореляційної функції між роками спостережень; тестування на випадковість спостережень між роками за допомогою тестів медіан, стрибків та тесту Брокса-Пірса; пошук закону розподілу, його параметрів для померлих хворих за роки спостережень; прогнозування смертності залежно від рівня забезпеченості альфа ($\alpha=0,1$; $\alpha=0,05$; $\alpha=0,01$). Інтерпретацію автокореляційної функції проводили за таблицями Чеддока-Голубкова [1, 3]. Під час вираховування розподілу і його параметрів брали до уваги загальновідомі закони розподілу: безперервний рівномірний розподіл, зворотний Гаусовий розподіл, розподіл Бірнбаума-Саундерса, розподіл найбільшого або найменшого значення, логнормальний розподіл, гамма-розподіл, логістичний або лог-логістичний розподіл, експоненційний розподіл, розподіл Парето, розподіл Лапласа, розподіл Вейбула та нормальний розподіл. Прогноз обчислювали за результатами довірчих інтервалів, логарифмічної функції правдоподібності, моделі авторегресії – сковзне середнє (ARIMA), моделі лінійного експоненціального згладжування Хольта, моделі випадкового блукання зі зміщенням. Підбір прогнозу та розрахунок показників проводили з використанням Microsoft EXCEL 2007 та статистичної програми STATGRAPICS Centurion XVI.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для чоловіків, померлих у віці 15-24 років, автокореляція між роками спостережень відсутня. Разом з тим виявлено розподіл Бірнбаума-Саундерса з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 0,376; середнє квадратичне відхилення 0,135; форма (β) 0,355; масштаб (θ) 0,353. Прогноз відносної смертності становив від 0,55 до 0,79 померлих на 100 000 живих чоловіків цієї вікової групи.

Для жінок, померлих у віці 15-24 років, автокореляція між роками також відсутня. Виявлено нормальний розподіл з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 0,039; середнє квадратичне відхилення 0,052. Прогноз відносної смертності становив від 0,1 до 0,14 померлих на 100 000 живих жінок цієї вікової групи.

Для чоловіків, померлих у віці 25-34 років, автокореляція між роками досить слабка, виявлено розподіл Бірнбаума-Саундерса. Прогноз відносної смертності був від 2,317 до 2,936 померлих на 100 000 живих осіб цієї вікової групи.

Для жінок, померлих у віці 25-34 років, автокореляція також досить слабка, виявлено зворотній Гаусовий розподіл з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 0,305; середнє квадратичне відхилення 0,107; масштаб (θ) 8,328. Прогноз відносної смертності становив від 0,446 до 0,63 померлих на 100 000 живих осіб цієї вікової групи.

Для чоловіків, померлих у віці 35-54 років, виявлена наявна автокореляція між роками спостережень. Прогноз відносної смертності визначено від 4,67 до 7,6 померлих на 100 000 живих чоловіків відповідної вікової групи.

Для жінок, померлих у віці 35-54 років, автокореляція відсутня, однак тести випадковості не дають можливість відкинути випадковість спостережень між роками, тому розподіл не виявлено. Прогноз відносної смертності становив від 0,91 до 1,73 померлих на 100 000 живих жінок відповідної вікової групи.

Для чоловіків, померлих у віці 55-74 років, встановлена помірнa автокореляція між роками. Прогноз відносної смертності був від 9,23 до 17,17 померлих на 100 000 живих чоловіків осіб.

Для жінок, померлих у віці 55-74 років, автокореляція наявна, однак виявлено розподіл найбільшого значення з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 4,31; середнє квадратичне відхилення 0,627; мода 4,025; масштаб (θ) 0,512. Прогноз відносної смертності становив від 5,118 до 6,38 померлих на 100 000 живих жінок.

Для чоловіків, померлих у віці 75 років і старші, автокореляція між роками наявна. Прогноз відносної смертності коливався від 19,08 до 29,82 померлих на 100 000 живих осіб цієї групи.

Для жінок, померлих у віці 75 років і старші, автокореляція помірнa. Виявлено розподіл найбільшого значення з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 10,067; середнє квадратичне відхилення 2,341; мода 9,137; масштаб (θ) 1,429. Прогноз відносної смертності визначено від 12,353 до 17,71 померлих на 100 000 живих осіб цієї вікової групи.

Для усіх досліджених чоловіків, померлих у віці від 15 років і старші, автокореляція між роками висока. Прогноз відносної смертності коливався від 4,38 до 6,69 померлих на 100 000 живих осіб цієї вікової групи (табл. 1).

Таблиця 1

Прогнозування смертності осіб чоловічої статі від виразкової хвороби у різних вікових групах

Вікова група	Автокореляційна функція (мінімальний і максимальний лаги)* щорічної смертності	Тести випадковості			Статистична модель прогнозу	Прогноз смертності за рівнем забезпеченості α , кількість померлих на 10 ⁵ осіб		
		тест медіан	тест стрибків	тест Брокса-Пірса		0,1	0,05	0,01
15-24 років	відсутня або слабка (від -0,03 до +0,37)	0,271	0,66	0,362	Логарифмічна функція правдоподібності	0,55	0,63	0,79
25-34 років	досить слабка або помірнa (від -0,19 до +0,49)	0,275	0,135	0,375	Логарифмічна функція правдоподібності	2,317	2,517	2,936
35-54 років	помірнa або наявна (від -0,09 до +0,71)	-	-	-	Модель ARIMA	Довірчий інтервал 95% 6,13 [4,67;7,60]		
55-74 років	помірнa (від +0,01 до +0,89)	-	-	-	Прогностичний довірчий інтервал	Довірчий інтервал 95% 13,2 [9,23;17,17]		
75 років і старші	наявна (від -0,04 до +0,68)	-	-	-	Модель ARIMA	Довірчий інтервал 95% 24,45 [19,08;29,82]		
від 15 років і старші	висока (від -0,06 до +0,82)	-	-	-	Модель лінійного експоненціального згладжування Хольта	Довірчий інтервал 95% 5,53 [4,38;6,69]		

Примітка. * за шкалами інтерпретації коефіцієнтів кореляції Чеддока-Голубкова [2, 4].

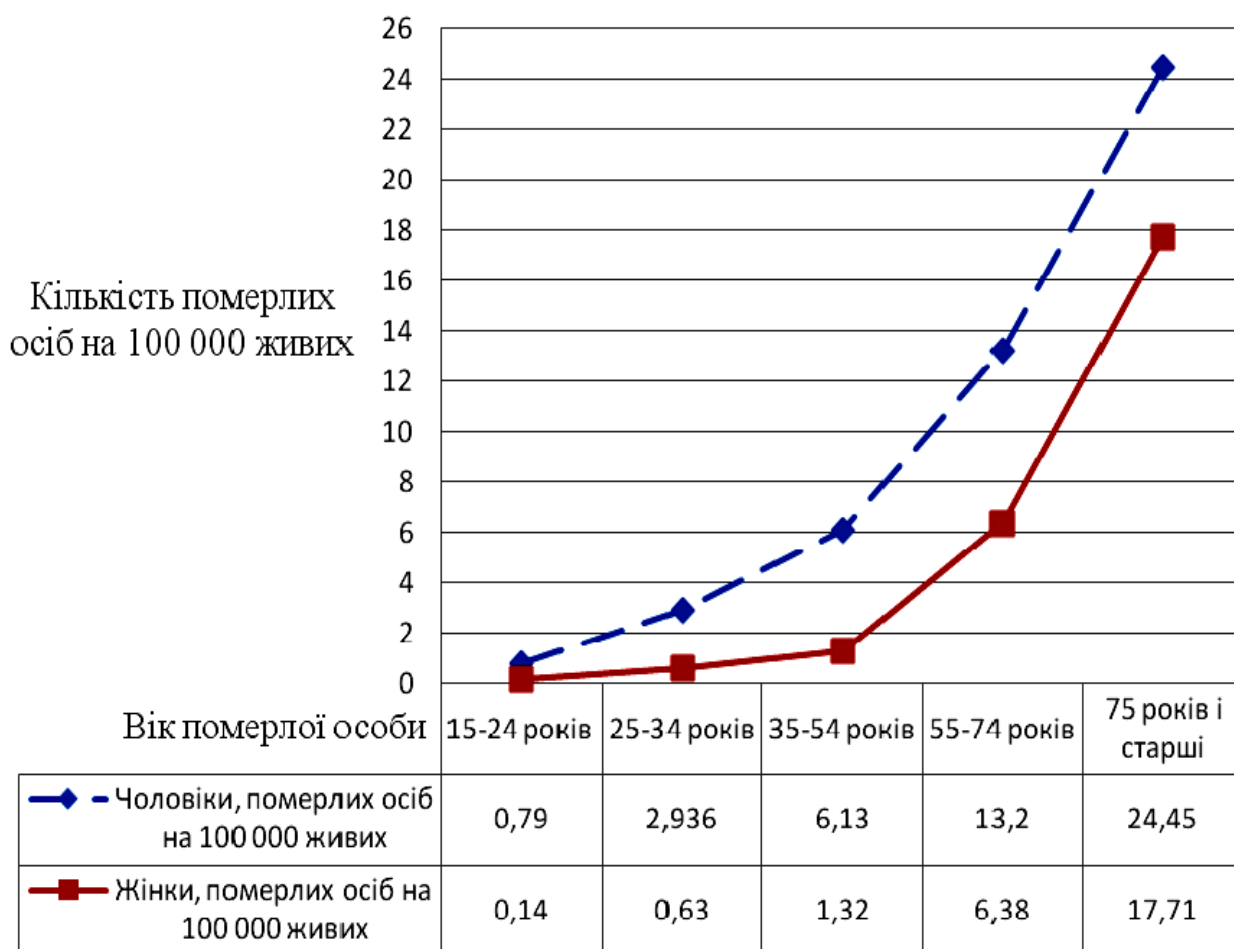
Для усіх досліджених жінок, померлих у віці 15 років і старші, автокореляція помірна, виявлено розподіл найбільшого значення з такими параметрами: математичне сподівання (середнє значення) 2,126; середнє квадратичне відхилення 0,359; мода 1,984; масштаб (θ) 0,225. Прогноз відносної смертності становив від 2,49 до 3,02 померлих на 100 000 живих осіб цієї вікової групи (табл. 2).

Таким чином, у віці 15-24 років прогнозована смертність для жінок менше, ніж у чоловіків від 5,5 до 5,6 разу відповідно; у віці 25-34 років – менше від 5,2 до 4,7 разу відповідно; у віці 35-54 років – менше від 5,13 до 4,4 разу відповідно; у віці 55-74 років – менше від 1,8 до 2,7 разу

відповідно; у віці понад 75 років прогнозована смертність для жінок менше, ніж у чоловіків від 1,5 до 1,7 разу відповідно.

Отже, зі збільшенням віку прогнозована смертність від виразкової хвороби зростає як у чоловіків, так і в жінок, проте для осіб жіночої статі смертність зростає значно швидше, ніж в осіб чоловічої статі, - поступово нівелюючись.

При графічному порівнянні прогнозу відносної смертності для жінок і чоловіків, використовуючи значення прогнозу при рівні забезпеченості $\alpha=0,01$ або відповідне значення довірчого інтервалу, виявлено значно вищий рівень смертності серед чоловіків (рис.).



Відносна смертність від виразкової хвороби в осіб жіночої і чоловічої статі в Україні

У перспективі залишається деталізація причин летальності при виразковій хворобі та порівняння смертності від виразкової хвороби в Україні із загальноєвропейськими та світовими

епідеміологічними тенденціями, створення таблиць смертності та очікуваної тривалості життя для осіб з виразковою хворобою.

**Прогнозування смертності осіб жіночої статі
від виразкової хвороби в різних вікових групах**

Вікова група	Автокореляційна функція (мінімальний і максимальний лаги)* щорічної смертності	Тести випадковості			Статистична модель прогнозу	Прогноз смертності за рівнем забезпеченості α , кількість померлих на 10^5 осіб		
		тест медіан	тест стрибків	тест Брокса-Пірса		0,1	0,05	0,01
15-24 років	відсутня або слабка (від -0,25 до +0,39)	1	0,333	0,44	Логарифмічна функція правдоподібності	0,10	0,11	0,14
25-34 років	досить слабка або помірна (від -0,16 до +0,46)	0,512	1	0,491	Логарифмічна функція правдоподібності	0,446	0,504	0,63
35-54 років	відсутня або слабка (від -0,02 до +0,31)	0,126	0,135	0,635	Модель випадкового блукання зі зміщенням	Довірчий інтервал 95% 1,32 [0,91;1,73]		
55-74 років	наявна (від -0,07 до +0,59)	0,0045	0,1347	0,1599	Логарифмічна функція правдоподібності	5,118	5,546	6,38
75 років і старші	досить слабка або помірна (від -0,04 до +0,48)	0,016	0,134	0,339	Логарифмічна функція правдоподібності	12,353	13,381	17,71
від 15 років і старші	досить слабка або помірна (від -0,08 до +0,48)	0,0045	0,134	0,243	Логарифмічна функція правдоподібності	2,490	2,652	3,02

Примітка. * за шкалами інтерпретації коефіцієнтів кореляції Чеддока-Голубкова [2, 4].

ВИСНОВКИ

1. У роботі визначено закони розподілу смертності від виразкової хвороби й обчислено основні їх параметри в Україні. Нормальний закон розподілу виявлений тільки для померлих осіб жіночої статі у віці 15-24 років, для інших вікових груп знайдена відповідність смертності до розподілу найбільшого значення, зворотного Гаусового розподілу та розподілу Бірнбаума-Саундерса.

2. У різних вікових групах чоловіків існує автокореляційна функція смертності між роками спостережень.

3. Виявлені закони розподілу та автокореляційні властивості даних смертності від виразкової хвороби будуть діяти в майбутньому, перш за все, при умові стійкого збереження структури населення України та наявності інших причин розвитку виразкової хвороби.

4. Найбільша кількість смертей від ускладненої виразкової хвороби прогнозується з віку 55 років

для осіб обох статей. Серед чоловіків максимальна кількість смертей прогнозована для групи 75 років і старші (24,45 померлих чоловіків на 100 000 живих чоловіків відповідного віку щорічно за довірчим інтервалом 95% 24,45 [19,08;29,82]), серед жінок також для віку 75 років і старші (17,71 померлих жінок на 100 000 живих жінок відповідного віку щорічно, $\alpha=0,01$).

5. У віковій групі від 15 років і старші очікувана кількість померлих чоловіків від виразкової хвороби (5,53 померлих на 100 000 живих чоловіків щорічно) більша від аналогічної вікової групи жіночої статі (3,02 померлих на 100 000 живих жінок щорічно).

6. Виявлена спільна тенденція до зростання відносної кількості померлих через виразкову хворобу при збільшенні віку як у чоловіків, так і в жінок в Україні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика / Е.П. Голубков. – Москва: Финпресс, 1998. – 416 с.

2. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний / А.М. Кондратьев // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – № 5 (5). – С. 863–882.

3. Справочные маркетинговые таблицы, Агентство «Марктика» 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.marktika.ru/tables.htm>.

4. Чепелевська Л.А. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення / Л.А. Чепелевська, А.А. Крапівіна // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 1. – С. 54-58.

5. Ahsberg K. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis / K. Ahsberg, W. Ye, Y. Lu [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, N 5. – P. 578-84.

6. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, N 11. – e442.

7. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease / A. Sonnenberg // *Aliment. Pharmacol. Ther. Supplement (Conference Paper)*. – 1995. – Vol. 9, N 2. – P. 3-12.

8. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe / A. Sonnenberg // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, N 7. – P. 2320-7.

9. The Human Life-Table Database, Max-Planck-Gesellschaft 2015 [Electronic Resource]. – Mode of access: <http://www.lifetable.de>.

10. Thors H. Trends in peptic ulcer morbidity and mortality in Iceland / H. Thors, C. Svanes, B. Thjodleifsson // *J. Clin. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 55, N 7. – P. 681-686.

REFERENCES

1. Golubkov YeP. [Marketing research: theory, methodology and practice]. - M.: «Finpress», 1998;416. Russian.

2. Kondratyev MA. [Forecast methods and models of disease spread]. *Computer research and modeling*. 2013;5 (5): 863-82. Russian.

3. Reference marketing tables, Agency «Marktika» 2015. Available from: <http://www.marktika.ru/tables.htm>. – Title from the screen.

4. Chepelevska LA, Krapivina AA. [Features of of the Ukrainian population mortality from certain diseases of digestive system]. *Ukraine. The Nation's Health*. 2013;1:54-58. Ukrainian.

5. Ahsberg K, Ye W, Lu Y, et al. Hospitalisation and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33(5):578-84.

6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.

7. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther. Supplement (Conference Paper)*. 1995;9(2):3-12.

8. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2320-7.

9. The Human Life-Table Database, Max-Planck-Gesellschaft 2015. Available from: <http://www.lifetable.de>. – Title from the screen.

10. Thors H, Svanes C, Thjodleifsson B. Trends in peptic ulcer morbidity and mortality in Iceland. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(7):681-6.

Стаття надійшла до редакції
05.01.2016



УДК 616.89 – 008.42:616.432 – 006.55

**И.Д. Спирина,
С.Ф. Леонов,
Т.И. Шустерман,
Я.С. Варшавский*,
В.А. Михалёва***

ОРГАНИЧЕСКИЙ ГАЛЛЮЦИНОЗ ПРИ МАКРОАДЕНОМЕ ГИПОФИЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра психиатрии, общей и медицинской психологии
(зав. – д. мед. н., проф. И.Д. Спирина)
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина
КУ «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница»
Днепропетровского областного совета*
(гл. врач – к. мед. н. Ю.Н. Завалко)
ул. Бехтерева, 1, Днепропетровск, 49115, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
department of Psychiatry, General and Medical Psychology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: kromp@yandex.ru
CI «Dnipropetrovsk clinical psychiatric hospital of Dnipropetrovsk regional council»*
Bekhterev str., Dnipropetrovsk, 49115, Ukraine
e-mail: dkpl@i.ua

Ключевые слова: органический галлюциноз, гипофиз, макроаденома
Key words: organic hallucinosis, pituitary, macroadenoma

Реферат. Органічний галюциноз при макроаденомі гіпофіза (клінічний випадок). Спіріна І.Д., Леонов С.Ф., Шустерман Т.Й., Варшавський Я.С., Михальова В.А. В статті наведено опис клінічного випадку органічного галюцинозу, початок якого визначено пов'язаний з макроаденомою гіпофіза. У клінічній картині розладу виразно представлені комплексні галюцинації (зорові, слухові, нюхові, тактильні) із зоологічною тематикою. У зв'язку з відмовою пацієнта від нейрохірургічного втручання з приводу видалення аденоми гіпофіза неможливо достовірно визначити зникнення галюцинаторних симптомів, а наявність атеросклеротичних змін судин головного мозку, супутня гіпертонічна хвороба збільшують вірогідність постійного або рецидивуючого характеру галюцинування і роблять прогноз для одужання несприятливим.

Abstract. Organic hallucinosis at pituitary macroadenoma (case report). Spirina I.D., Leonov S.F., Shusterman T.Yo., Varshavs'kij Ya.S., Mihal'ova V.A. The article describes the clinical case of organic hallucinosis, the beginning of which is definitely associated with pituitary macroadenoma. Complex hallucinations (visual, auditory, olfactory, tactile) with zoological theme are brightly presented in the clinical picture of the disorder. Due to refusal of the patient from neurosurgical intervention for removing of pituitary adenoma the extinction of hallucinatory symptoms can not be reliably measured, and the presence of atherosclerotic changes in cerebral vessels, concomitant arterial hypertension increase the likelihood of permanent or recurrent nature of hallucinosis and make prognosis for recovery as unfavorable.

Психические расстройства, возникающие при органических заболеваниях головного мозга, в том числе галлюцинозы, занимают значительный удельный вес среди всей психиатрической патологии [3]. Термин «органический галлюциноз» употребляется для обозначения психических нарушений, возникающих в результате несомненного (доказуемого) поражения головного мозга (например, при опухолях мозга) [1]. Среди первичных опухолей головного мозга аденомы гипофиза занимают третье место, а среди опухолей гипофиза аденомы лидируют [4,

5, 7]. При аденомах гипофизарной области, как правило, растущих медленно, выраженные психические расстройства встречаются относительно редко (в среднем – 15%), у примерно 10–12 % таких больных возникают галлюцинозы [2, 5]. Основным методом лечения аденом гипофиза является нейрохирургическое вмешательство [6]. Для купирования психических симптомов назначаются транквилизаторы и антипсихотические препараты в малых дозах. После оперативного лечения частота психических нарушений уменьшается [2, 6].

Целью данной статьи явилось описание клинического случая выраженного галлюциноза у пациента с макроаденомой гипофиза при отсутствии нейрохирургического вмешательства с сопутствующей сосудистой патологией.

Пациент К.Ю.А., 61 год, пенсионер, житель г. Днепропетровска. Находился впервые на стационарном лечении в Коммунальном учреждении «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» Днепропетровского областного совета» (отделение №31) в течение 6 недель.

Жалобы на бессонницу, тревогу, чувство опасности за свою жизнь, наличие у себя в квартире «крыс разного размера и окраса».

Анамнез: наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Беременность у матери протекала без особенностей, роды в срок, физиологические. Родился старшим из двойни, в семье рабочих. Ранее развитие соответствовало возрастным нормам. Посещал детский сад. В детстве отмечался логоневроз, частые простудные заболевания. В школу пошел с 7 лет, учился хорошо. Окончил 11 классов средней школы, дальнейшего образования не получал. В армии служил в топографических войсках. Во время службы получил ушибленную рану головы, которая была ушита амбулаторно в медицинской части, в госпитале не лечился. Отслужил полный срок, демобилизован на общих основаниях. Работал слесарем-сборщиком металлических конструкций на разных предприятиях. В настоящее время на пенсии по возрасту. Женат, имеет двоих детей. Проживает с женой и сыном. Не курил, алкоголем не злоупотреблял, употребления наркотиков не было. Страдает гипертонической болезнью около 10 лет. В 2011 г. перенес операцию по поводу удаления катаракты правого глаза. В 2012 г. при профилактическом прохождении флюорографии органов грудной клетки был заподозрен туберкулез легких, при дополнительном обследовании диагноз не подтвердился. Вирусный гепатит, венерические заболевания, судорожные припадки отрицает.

Психическое состояние впервые изменилось с сентября 2013 г., когда нарушился сон, стал беспокойным, начал рассказывать жене, что в доме «бегают крысы огромных размеров», «видел» их по всей квартире, убеждал родных в их наличии, раздражался, что они ничего не видят. Из-за этого в семье участились ссоры. Стал тревожным, суетливым. По настоянию жены обратился в частный диагностический центр, где был проконсультирован окулистом, невропатологом, направлен на магнито-резонансную томографию головного мозга. Заклю-

чение (17.12.2013 г.): признаки эндо- и супраселлярного образования (с наибольшей вероятностью аденома гипофиза), признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Консультирован нейрохирургом, было рекомендовано оперативное лечение, от которого пациент отказался. Был направлен на консультацию к участковому психиатру Коммунального учреждения «Днепропетровский специализированный психоневрологический Центр» Днепропетровского областного совета». Принимал назначенное психотропное лечение (трифтазин, лепонекс, циклодол) – без эффекта. В связи с ухудшением психического состояния был направлен на стационарное лечение в КУ «ДКПБ» ДОС».

При поступлении: на приемном покое был доступен формальному речевому контакту. Предъявлял жалобы на бессонницу, чувство опасности за свое здоровье, раздражительность. Пациент выглядел тревожным, суетливым, говорил громко, активно жестикулировал, легко раздражался. Сообщал, что с осени 2013 г. у себя в доме «заметил крыс», которые «проникали» через сломанную вентиляционную трубу, «сначала они были маленьких размеров, затем стали огромными, с большой и колючей шерстью». «Видел» их на окнах, в сумках, шкафах, но, в основном, в его спальне. Говорил, что когда ложился спать, крысы тоже «укладывались» возле него. «Ощущал» исходящий от крыс «неприятный запах», появилась тошнота, рвотные позывы, пропал аппетит. Вынужден был постоянно проветривать комнату, из-за чего не мог спать, чувствовал себя разбитым. Также «слышал писк крыс», «они залазили ко мне в штаны». Из-за невозможности спать у себя в спальне по ночам перебирался в прихожую на раскладушку, но и там «крысы царапались, лазили по телу, не давали уснуть». Настроение неустойчивое, эмоционально лабилен. Мышление обстоятельное. Внимание быстро истощаемое. Правильно ориентирован во времени, месте пребывания и собственной личности. Считал, что его родные не верят в существование в доме «крыс». Психически больным себя не считал, согласился на обследование формально.

Соматически: кожные покровы обычной окраски, чистые. В области переносицы большое родимое пятно, в лобной области слева – старый рубец. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД – 160/100 мм рт. ст., ЧСС – 72 удара в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги.

Неврологически: слабость конвергенции с обеих сторон. Рассеянная органическая микросимптоматика. Патологических рефлексов не выявлено. В позе Ромберга – шаткость. Пальце-носовая проба – с промахиванием.

В отделении: в течение длительного времени контакт оставался формальным, сохранялась неустойчивость настроения. Большую часть времени проводил в постели. Сообщал, что в отделении ему «гораздо спокойнее», «легче дышать, нет такого ужасного крысиного запаха». Свою раздражительность объяснял тем, что родственники «специально» не хотели к нему прислушиваться и не замечали «крыс». Периодически становился назойливым, суетливым. При детальном расспросе удалось выяснить, что в отделении, особенно в его палате, «видел маленьких разноцветных мышей». Попросил поменять подушку, после чего перестал их «видеть». В вечернее время становился тревожным, заявлял, что на подоконнике «сидит крыса», считал, что она проникает через «дырку в плинтусе». Разубеждению не поддавался, при обсуждении болезненных переживаний становился гиперактивным, шумным, назойливым. Сохранялось негативистичное отношение к родственникам, «они не хотят замечать моих проблем». Режим отделения не нарушал, однако лечение принимал неохотно. В дальнейшем, в ходе длительного активного лечения, продуктивная психопатологическая симптоматика померкла, уменьшилась тревога, нормализовался сон и аппетит, появилась формальная критика к состоянию, ушло негативное отношение к родственникам.

Анализы: общий анализ крови (03.03.2014 г.) – норма, общий анализ мочи (26.02.2014 г.) – норма. Биохимический анализ крови (04.03.2014 г.) – норма. Анализ крови на реакцию Вассермана (27.02.2014 г.) – реакция отрицательная. Мазок из зева и носа на коринебактерии дифтерии (26.02.2014 г.) – палочки дифтерии не выявлены. Анализ мокроты (10.04.2014 г.) – микобактерии туберкулеза не обнаружены. Анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) от 05.03.2014 г. – антитела к ВИЧ не выявлены. Анализ крови на маркер вирусного гепатита В (28.02.2014 г.) – антиген (HbsAg) не выявлен.

Флюорограмма (ФЛГ) от 19.12.2013 г. (по данным амбулаторной карты) – патологических изменений не выявлено. ФЛГ (10.04.2014 г.) – справа без патологических изменений. Слева на верхушке группа очаговых теней сливного характера с дорожкой к корню. Заключение:

очаговый туберкулез левого легкого, активная фаза? Рекомендована консультация фтизиатра.

Электрокардиограмма (28.02.2014 г.) – синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка, кардиосклеротические изменения миокарда. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) от 28.02.2014 г. – умеренные изменения ЭЭГ с признаками диффузной ирритации корковых нейронов. Вовлечение в патологический процесс срединных структур. ЭЭГ в динамике (11.03.2014 г.) – уменьшение ирритации, общее снижение нейрональной активности мозга. Эхоэнцефалограмма (11.03.2014 г.) – смещения срединных структур головного мозга не выявлено.

Консультация терапевта (26.02.2014 г.) – гипертоническая болезнь II стадии. Метаболическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность I степени.

Консультация невропатолога (26.02.2014 г.) – атеросклероз сосудов головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне дисметаболии и гипертонической болезни II стадии, а также аденомы гипофиза с рассеянной микроочаговой симптоматикой.

Консультация окулиста (18.03.2014 г.) – ангиопатия сетчатки склеротическая обеих глаз. Артифакция справа, незрелая катаракта левого глаза.

Консультация нейрохирурга (20.03.2014 г.) – у больного имеет место новообразование (аденома) гипофиза с эндо- и супраселлярным ростом до 5 сантиметров в диаметре. Битемпоральная гемианопия. Больной ранее консультирован в Днепропетровской областной больнице им. И.И. Мечникова, предлагалось хирургическое лечение. Рекомендовано: проведение хирургического лечения в условиях нейрохирургического отделения Днепропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова в плановом порядке.

Консультация нейропсихолога (24.03.2014 г.): во времени, месте ориентирован. В беседе обстоятелен. Импульсивен при выполнении проб. Критика снижена, инструкции усваивает после повторения. Объективно: 1. Внимание неустойчивое. 2. Память – снижена прочность запоминания, трудности определения порядка. 3. Грубые ошибки при выполнении пространственных проб, импульсивность. 4. Счет – ошибки при переходе через десяток. 5. Умеренная недостаточность динамического праксиса в левой руке. 6. Дефекты реципрокной координации. 7. Мышление с соскальзываниями, обстоятельное, с детализацией. Таким образом, выявлены умеренно выраженные изменения

высших психических функций по органическому типу, признаки доминирующей нейропсихологической дисфункции лобных, теменных и неспецифических структур (разного уровня) головного мозга. Нарушения мышления.

Лечение: феназепам 1 мг/сутки, rispетрил 2 мг/сутки, циклодол по 2 мг/сутки, витаминотерапия, симптоматическая терапия – улучшение.

При выписке: доступен речевому контакту. Жалоб на самочувствие активно не предъявляет. Настроение ровное, поведение формально упорядочено. На момент осмотра наличие галлюцинаций отрицает, хотя пассивно подтверждает, что «видел маленькую мышшь» в коридоре отделения. На свидании с женой доброжелателен, спокоен. Настроен на выписку. Согласен принимать поддерживающее лечение. Осознание перенесенного состояния неполное.

Диагноз: органический галлюциноз (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра шифр F06.0).

Сопутствующий диагноз: макроаденома гипофиза с рассеянной органической микросимптоматикой. Атеросклероз сосудов головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне гипертонической болезни II стадии.

Рекомендовано: явка к психиатру, фтизиатру по месту жительства. Прием поддерживающего психотропного лечения: rispетрил по 2 мг на ночь. Проведение хирургического лечения в условиях нейрохирургического отделения Дне-

пропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова в плановом порядке.

Катамнез (через 6 месяцев): пациент по-прежнему отказывается от нейрохирургического лечения. Несмотря на прием рекомендованного лечения, дома продолжает периодически «видеть крыс». Осознание болезни отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациента имеет место случай органического галлюциноза с наличием комплексных галлюцинаций (зрительные, слуховые, обонятельные, тактильные), начало которого определенно связано с макроаденомой гипофиза. Еще одним диагностическим критерием данного расстройства является выздоровление от психической патологии вслед за устранением или излечением предполагаемого основного заболевания (аденома гипофиза). В описанном клиническом случае не предоставляется возможным достоверно утверждать, что галлюцинации были бы купированы после проведения нейрохирургического вмешательства, в силу отказа пациента от такового. Наличие атеросклеротических изменений сосудов головного мозга, сопутствующая гипертоническая болезнь увеличивают вероятность постоянного или рецидивирующего характера галлюцинирования и делают прогноз для выздоровления относительно неблагоприятным, а без удаления опухоли – абсолютно неблагоприятным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Т.А. Психопатология очагового поражения левого полушария / Т.А. Доброхотова, Н.Н. Брагина // Межполушарное взаимодействие. Хрестоматия под ред. А.В. Семанович, М.С. Ковязиной. – Москва: Генезис, 2009. – 400 с.
2. Марова Е.И. Нейроэндокринология / Е.И. Марова. – Ярославль: ДИА-пресс, 2009. – 505 с.
3. Структура психических расстройств у больных с очаговыми поражениями головного мозга сосудистого и травматического генеза и нарушениями речи, выявляемыми на этапе нейрореабилитации, и принципы их психофармакотерапии / В.М. Шкловский, Д.И. Малин, Г.Н. Кобозев [и др.] // Соц. и клинич. психиатрия. – 2012. – № 2. – с. 21-25.
4. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized

- controlled trials and meta-analysis / V. Dos Santos Nunes, R. El Dib, C. L. Boguszewski [et al.] // Pituitary. – 2011. – Vol. 14. – P. 259-265.
5. Chahal H.S. Familial isolated pituitary adenomas / H.S. Chahal, M. Korbonits, V.K. Kumar // Europ. Congress of radiology. – 2010. – Vol. 5. – P. 2638-2640.
6. Kazunori A. Short and long effects of transphenoidal surgery on growth hormone producing pituitary adenomas: based on the experiences with 290 patients. CY10-4-1, S280. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) / A. Kazunori // Endocrinol. J. – 2010. – Vol. 57. – P. 68-72.
7. Psychiatric Aspects of Neurologic Diseases / Lyketsos C., Robins P., Lipsey J. [et al.]. – New York: Oxford University Press, 2008.

REFERENCES

1. Dobrohotova TA, Bragina NN. [Psychopathology of focal lesions of the left hemisphere. Hemispheric interaction]. Hrestomatija. Pod red. Semanovich AV, Kozjavinoj MS. M.: Genезis. 2009;400. Russian.
2. Marova YeI. [Neuroendocrinology]. Jaroslavl': DIA-press. 2009;505. Russian.

3. Shklovskij VM, Malin DI, Kobozev GN i dr. [Structure of mental disorders in patients with focal brain lesions of vascular and traumatic genesis and speech disorders, that revealed at stage of neurorehabilitation, and principles of their pharmacotherapy]. Soc. i klinich. psihiatrija. 2012;2:21-25. Russian.

4. Dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011;14:259-65.

5. Chahal HS, Korbonits M, Kumar VK. Familial isolated pituitary adenomas. *Europ. Congress of radiology*. 2010;5:2638-40.

6. Kazunori A. Short and long effects of trans-sphenoidal surgery on growth hormone producing

pituitary adenomas: based on the experiences with 290 patients. CY10-4-1, S280. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010). *Endocrinol. J.* 2010;57:68-72.

7. Lyketsos C, Robins P, Lipsey J et al. *Psychiatric Aspects of Neurologic Diseases*. New York: Oxford University Press. 2008.

Стаття надійшла до редакції
04.01.2016



УДК 616.37-006-036

**С.І. Карпенко,
І.С. Шпонька*,
В.Ф. Завізіон**,
Є.М. Завізіон*,
В.Р. Скорик*,
А.В. Снісарь*****

РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СОЛІДНА ПСЕВДОПАПІЛЯРНА ПУХЛИНА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра хірургії №2

(зав. – д.мед.н., проф. О.Б.Кутувий)
кафедра патологічної анатомії і судової медицини *

(зав. – д.мед.н., проф. І.С. Шпонька)
кафедра онкології та медичної радіології **

(зав. – д.мед.н., проф. І.М. Бондаренко)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 40944, Україна

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова ***
(гол. лікар – д. мед. н., проф., Засл. лікар України С.А. Риженко)
Дніпропетровськ, 49000, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of surgery N 2

e-mail: zavizion88@list.ru

Department of pathological anatomy and forensic medicine *
e-mail: skorikvr@gmail.com

Department of Oncology and medical radiology **
e-mail: kafedraradonco@gmail.com

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

Dnipropetrovsk regional clinical hospital named after. I. I. Mechnikov ***
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

Ключові слова: солідна псевдопапілярна пухлина підшлункової залози, діагностика, клінічне спостереження
Key words: solid pseudopapillary tumor of pancreas, diagnostics, clinical observation

Реферат. Редкий клинический случай: солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы. Карпенко С.И., Шпонька И.С., Завизион В.Ф., Завизион Е.Н., Скорик В.Р., Снисарь А.В. Солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы (опухоль Франца) – редкое опухолевое заболевание с неопределённым злокачественным потенциалом. Встречается у молодых женщин, преимущественно в возрасте до

35 лет. Скрытое течение болезни способствует росту опухоли до значительных размеров. Лечение опухоли только хирургическое. Гистологическая диагностика осложняется сходством опухоли с нейроэндокринным раком поджелудочной железы. Прогноз благоприятный. Приводится клинический случай собственного наблюдения опухоли Франца. При профилактическом ультразвуковом обследовании у женщины 34 лет выявлены эхо-признаки объёмного образования в забрюшинном пространстве возле нижнего полюса левой почки. После этого при физикальном обследовании в левом подреберье выявлено мягкое, смещаемое опухолевидное образование 5,5×5 см. При компьютерной томографии наличие образования подтверждено. Выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с опухолью и спленэктомия. Диагноз подтверждён гистологически и иммуногистохимически. Послеоперационный период без осложнений. Приводятся результаты компьютерной томографии, подробное описание макропрепарата и результаты гистологического и иммуногистохимического исследования.

Abstract. Rare Clinical Case: Solid Pseudopapillary tumor of pancreas. Karpenko S.I., Shponka I.S., Zavizion V.F., Zavizion E.M., Skoryk V.R., Snisar A.V. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz's tumor) is a very rare disease with uncertain malignant potential. This tumor occurs in young women at the age before 35 years. Asymptomatic disease course leads to growth of tumor up to the huge size. Surgery is the only treatment method applied. Histological diagnostic is complicated with similarity of tumor with neuroendocrine tumor of the pancreas. Disease is characterized with favorable prognosis. Paper shows our own clinical observation of Frantz's tumor. During control ultrasound examination of woman aged 34 years, echo-signs of mass lesion in extraperitoneal area near the lower pole of the left kidney were diagnosed. During physical examination in the left hypochondrium a soft, atropic mass lesion 5.5x5 cm in size was diagnosed. Lesion presence is confirmed by CT assessment. Distal resection of the pancreas and splenectomy was performed. Diagnosis was verified histologically and immunohistochemically. Postoperative period is complications free. The results of CT assessment, detailed description of gross specimen and the results of histological and immunohistochemical examination are presented.

Солідна псевдопапілярна пухлина (СПП) (ICD-O code 8452/1) є рідкісною пухлиною підшлункової залози з невизначеним злоякісним потенціалом. Вперше вона була описана V. Frantz у 1959 році як папілярна пухлина підшлункової залози [9] (за що отримала назву пухлини Франца). За даними ВООЗ, у структурі новоутворень екзокринної частини підшлункової залози вона становить 1-2% [14]. Як у російськомовній та україномовній літературі, так і в іноземній зустрічаються здебільшого статті з описанням поодиноких або декількох клінічних випадків СПП [1, 3, 4, 5, 10, 12, 13]. Хвороба уражає передусім молодих жінок віком до 35 років (або дівчаток) (до 90%). Лише 10% хворих жінок мають вік старше 35 років, але не більше ніж 40 років [14]. Всього 7% хворих на СПП становлять чоловіки, їх максимальний вік на 10 років старше, ніж жінок (45, максимум 50 років) [13]. Останнім часом спостерігається тенденція до підвищення захворюваності на пухлину Франца [6,7]. Пухлина розвивається частіше у вагітних жінок або в тих, хто має в анамнезі травму черевної порожнини [7]. Інша відмінна особливість – етнічна: у жінок європеїдної раси пухлина майже не зустрічається. Найбільша захворюваність відмічається в Японії, описані випадки виникнення пухлини в африканців, кавказців, арабів.

Наводимо власне клінічне спостереження - випадок вдалого хірургічного лікування цієї патології у жінки 34 років.

При проведенні ультразвукового дослідження органів черевної порожнини в січні 2015 року під час профогляду в пацієнтки С., 1981 року народження, українки за походженням, були виявлені ехо-ознаки об'ємного утворення заочеревинного простору біля нижнього полюсу лівої нирки. При загальноклінічному огляді в лівому подребер'ї визначалося м'яке пухлиноподібне утворення 5,5х5 см, помірно рухливе, безболісне. При проведенні аксіальної комп'ютерної томографії черева з болюсним контрастуванням у заочеревинному просторі зліва між хвостом підшлункової залози та нижньою третиною лівої нирки було знайдене утворення овальної форми 57х52х50 мм, яке щільно прилягало до хвоста, мало м'якотканинну щільність (від 80 до 40 од. Нс), було оточено тонкою, чіткою капсулою (рис. 1). 03.02.2015 року на базі І хірургічного відділення Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова була проведена операція: лапаротомія, дистальна резекція підшлункової залози. При ревізії в ділянці хвоста визначалася пухлина 5,5х5 см, щільної консистенції, частково рухлива, інтимно спаяна з розтягнутими тканинами хвоста підшлункової залози та селезінковою веною. Селезінка збільшена в розмірах, рухлива. Лімфатичні вузли нормальних розмірів, метастатичні вогнища не знайдені. Виконана дистальна резекція підшлункової залози блоком з пухлиною та селезінкою.



Рис. 1. КТ-картина солідної псевдо-папілярної пухлини підшлункової залози у пацієнтки С., 1981 року народження

Макроскопічне дослідження: солідна пухлина великих розмірів (близько 7 см), округлої форми, чітко відмежована капсулою, на розрізі переважно світло-коричнювого кольору. Наявність у пухлини капсули та зміни в лімфовузлі підпадають під макроскопічні характеристики СПП та доброякісного процесу.

Мікроскопічне дослідження: у центральній частині пухлини виявлені численні фібросудинні ніжки з малими судинами в центрі, які є основою для формування псевдопапілярних структур (рис. 2). Ближче до капсули останні зливались у солідний мономорфний компонент зі склерозом строми пухлини. Клітини мають округле, іноді зазубрене ядро з дрібно-дисперсним хроматином. Визначається широка сітка судин, клітини розташовані переважно навколо них, з формуванням структур типу «псевдорозеток». Така гістологічна будова характерна найбільше для СПП, проте потребує проведення диференційної діагностики зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози, в першу чергу, з нейроендокринним раком (НЕР), який має схожу мікроскопічну картину. Мітози зустрічаються рідко: визначено 1 на 50 полів зору [12, 14].

Новоутворення з невизначеним потенціалом злоякісності можуть мати поведінку як доброякісних, так і злоякісних пухлин. Найбільш вагомими гістологічними критеріями за даними С. Fletcher вважаються наявність інвазії периневрально, у судинах та/чи глибоко в оточуючі тканини [12]. У цій пухлині вищезазначені характеристики відсутні. Проте описані випадки без наявних гістологічних критеріїв злоякісності зі вторинним розповсюдженням. Тому всі «доброякісні» СПП мають бути розцінені як пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності та потребувати клінічного спостереження.

Патогістологічне заключення від 04.02.2015: підшлункова залоза з ділянками незначного склерозу строми. Селезінка, лімфовузол – без особливостей. Пухлина з вираженою капсулою з ангіоматозною будовою: інкреторна аденома підшлункової залози або зріла парагангліома. Для уточнення генезу пухлини необхідне імуногістохімічне дослідження.

Останнє включало таку панель маркерів: панцитокератини АЕ1/АЕ3, віментин, синаптофізин, хромогранин А, β -catenin, визначення рецепторів до прогестерону та маркеру проліферативної активності Ki-67. Отримані негативні реакції з панцитокератинами АЕ1/АЕ3 та хромограніном А, позитивні реакції з маркерами віментин, β -catenin та наявність рецепторів до прогестерону сформували характерний для СПП імунофенотип та виключили НЕР. Хоча синаптофізин є маркером нейроендокринного диференціювання та має позитивну реакцію в НЕР, може також зустрічатися в частині СПП [2, 12]. Ядерне забарвлення маркером Ki-67 розцінено як 2% пухлинних клітин, що є ще одним фактором, який виключає злоякісність процесу (рис. 2).

Ранній післяопераційний період перебігав без ускладнень, пацієнтка була виписана 13.02.2015. УЗД обстеження черева через 3 та 6 місяців ознак пролонгації захворювання не виявили.

Наведений клінічний випадок підтверджує дані ВООЗ, що в гендерній структурі СПП переважають жінки віком до 35 років [2]. Належність хворої до європеїдної раси не стала на заваді розвитку хвороби. Певно, 6 хворих, описаних українськими авторами [4] за період з 2011 по 2014 роки, також мали українське походження, що вказує на вірогідну тенденцію до почастишання захворюваності людей європеїдної раси на солідну псевдопапілярну пухлину підшлункової залози.

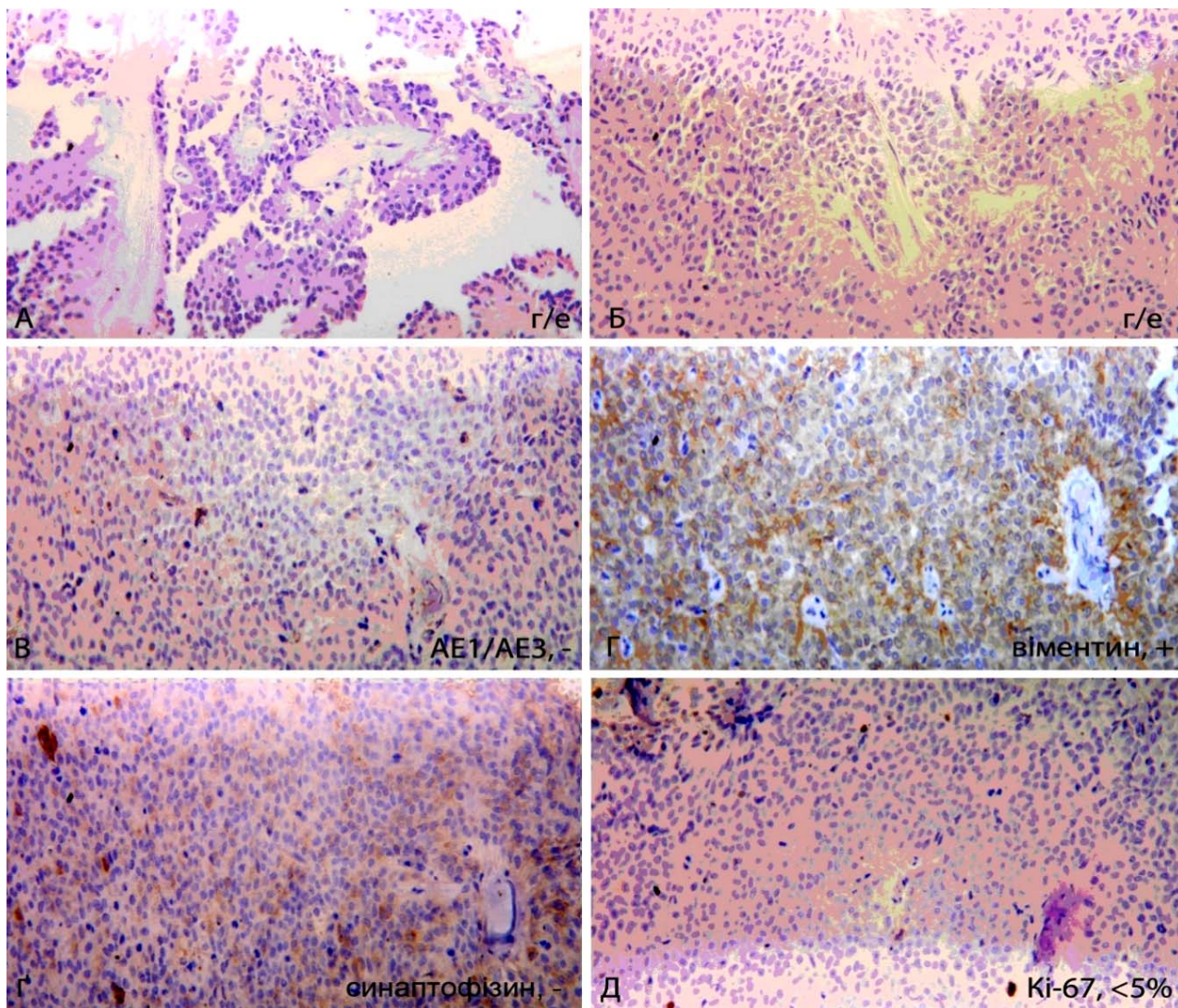


Рис. 2. Солідна псевдопапілярна пухлина. А. Багаточисельні псевдопапілярні структури. Б. Солідний компонент з формуванням «псевдорозеток». Забарвлення гематоксилін-еоозином, $\times 400$. Відсутня реакція з панцитокератинами AE1/AE3. Г. Віментин: дифузне переважно мембранне забарвлення. Д. Фокальна експресія маркера синаптофізин у мембрані клітин. Е. Ki-67: ядерне забарвлення менше 5% клітин новоутворення. ПХ метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра, $\times 400$

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кригер А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты лечения солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы / А.Г. Кригер, Г.Г. Кармазановский, Д.С. Горин // Хирургия. - 2012. - № 1. - С. 19-24.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Редчайшие злокачественные опухоли поджелудочной железы: солидная псевдопапиллярная опухолью. <http://med-be.ru/materials/podzheludochnaya-zheleza/redchayshie-zlokachestvennye-opukholi-podzheludochnoy-zhelezy-solidnaya-pseudopapillyarnaya-opukhol/>
3. Робот-ассистированные операции при солидно-псевдопапиллярных опухолях поджелудочной железы (литературная справка и клиническое наблюдение) / А.Г. Кригер, С.В. Берелавичус, Д.С. Горин, И.С. Поляков // Вестник эксперим. и клинич. хирургии. - 2012. - Т.V, № 4 - С. 694-698.
4. Солідна псевдопапілярна епітеліальна пухлина підшлункової залози / О.Г. Курик, М.Д. Кучер, В.О. Яковенко, Є.А. Крючина // Клініч. хірургія. — 2009. - № 5. - С.9-13.
5. Солідно-псевдопапиллярная неоплазия поджелудочной железы / Л.М. Захарцева, В.М. Копчак, М.В. Дятел [и др.] // Онкология. - 2015. - Т.17, № 2. - С. 107 - 112.
6. Солідно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы / Е.А. Дубова, А.И. Щеголев, О.Д. Мишнѐв, В.И. Егоров // Архив патологии. - 2008. - №1. - С.49-52.

7. Солидно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение / Ю.А. Степанова, А.И. Щеголев, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. – 2009. – №9. – С.29 – 40.

8. Fletcher C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors / C.D.M. Fletcher – 4th ed. –Philadelphia: Elsevier, 2013. – 2167 p.

9. Frantz V.K. Atlas of tumor pathology. Sect. 7/ V.K. Frantz //Tumors of the pancreas. – Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1959. – P. 32-33.

10. Gruber-Frantz Tumour / C.P.J. Vincent, B.B.M. Nagpal, M.M. Harjai [et al.] // MJAFI. – 2003. – Vol. 59, N 4. – P. 355-357.

11. 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.

12. Pseudopapillary Tumor of the Pancreas in a 17-Year-Old Girl / A. Zuriarrain, I. Nir, Th. Bocklage, A. Rajput// J. Clin. Oncology. – 2011. – Vol. 29, N 14. – P. 395-396.

13. Spătaru R.-I. Gruber–Frantz tumor: a very rare pathological condition in children / R.I. Spătaru, A. Encules, M.C. Popoiu // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55, N 4. – P. 1497-1501.

14. 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. Kriger AG, Karmazanovskiy GG, Gorin DS [Immediate and distant results of treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. Khirurgiya. 2012;1:19-24. Russain.

2. Maev IV, Kucheryavyy YuA. [Rare malignant tumors of the pancreas: a solid-pseudopapillary tumor]. Available from: <http://medbe.ru/materials/podzheludoch-naya-zheleza/redchayshie-zlokachestvennye-opukholi-podzheludochnoy-zhelezy-solidnaya-psevdoapillyarnaya-opukhol/>. Russain.

3. Kriger AG, Berelavichus SV, Gorin DS, Polyakov IS. [Robot-assisted surgery for solid-pseudopapillary tumors of the pancreas (literary reference and clinical observation)]. Vestnik esperim. i klin. khirurgii. 2012;4:694-8. Russian.

4. Kurik OG, Kucher MD, Yakovenko VO, Kryuchina EA. [Pseudopapillary solid epithelial tumor of the pancreas]. Klinich. khirurgiya. 2009;5:9-13. Ukrainian.

5. Zakhartseva LM, Kopchak VM, Dyatel MV, Pekur EA et al. [Solid-pseudopapillary neoplasia of the pancreas]. Onkologiya. 2015;17(2):107-12. Russian.

6. Dubova EA, Shchegolev AI, Mishnev OD, Egorov VI. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. Arkhiv patologii. 2008;1:49-52. Russain.

7. Stepanova YuA, Shchegolev AI, Karmazanovskiy GG et al. [Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: diagnosis and treatment]. Khirurgiya. 2009;9:29-40. Russain.

8. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. –Philadelphia: Elsevier. 2013;2167.

9. Frantz VK. Atlas of tumor pathology. Sect. 7. In: Tumors of the pancreas. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1959;32-33.

10. Vincent CPJ, Nagpal BBM, Harjai MM et al. Gruber-Frantz Tumour. MJAFI. 2003;59(4):355-7.

11. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2015;1612.

12. Zuriarrain A, Nir I, Bocklage Th, Rajput A. Pseudopapillary Tumor of the Pancreas in a 17-Year-Old Girl. J. Clin. Oncology. 2011;29(14):395-6.

13. Spătaru RI, Encules A, Popoiu MC. Gruber–Frantz tumor: a very rare pathological condition in children. Rom. J. Morphol. Embryol. 2014;55(4):1497-501.

14. Hamilton SR, Aaltonen LA, Capella C et al. World Health Organisation classificatoin of tumors. pathology and genetic of tumors of the digestive system. S.R. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. – Lyon: IARC Press. 2000;314.

Стаття надійшла до редакції
09.12.2015



УДК 616.1(092) ПОПОВА К.В.

**ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА К.В. ПОПОВОЇ
(до 90-річчя від дня народження)**

7 грудня 2015 року виповнюється 90 років від дня народження видатного вченого, талановитого педагога, вдумливого лікаря, завідувачої кафедрою факультетської терапії в 1965-1992 рр., доктора медичних наук, професора Катерини Василівни Попової.

Весь її довгий життєвий шлях безпосередньо пов'язаний з Дніпропетровським медичним інститутом, який згодом був переіменований у Дніпропетровську державну медичну академію, а також із системою охорони здоров'я Дніпропетровщини.

У 1925 році в місті Дніпропетровську в сім'ї медичних працівників народилась дівчинка - майбутній лікар, викладач,

професор. Батько Катерини Василівни, Василь Архипович, багато років пропрацював фельдшером, а мати, Мотрена Єфимівна, була лікарем.

Дитинство Катерини Василівни випало на складні передвоєнні роки. Як і всі діти, навчалася у школі, однак у 1941 році у зв'язку з початком Другої світової війни вимушена була припинити навчання, закінчивши лише 8 класів. Окупація німецькими військами м. Дніпропетровська змусила сім'ю переїхати в с. Привольне, де пройшли два тяжких роки, аж до 1943 року, коли радянські війська звільнили Дніпропетровську область. У такий складний час Катерина Василівна, незважаючи на перерву в навчанні, відчувала надзвичайну потребу в продовженні освіти, вона вирішила за будь-яких умов стати лікарем.

Наприкінці 1943 року у напівзруйноване місто почали повертатися з евакуації і з фронту викладачі Дніпропетровського медичного інституту. Для відновлення навчального процесу були відкриті курси підготовки молоді до вступу в медичний інститут. Катерина Василівна в 1944 році успішно закінчила підготовчі курси, екстерном склала іспити за повний курс середньої школи й отримала атестат з відзнакою. З 1944 по 1949 рік навчалася на лікувальному факультеті



ДМІ, який закінчила з відзнакою. Зацікавленість майбутнього лікаря у науковій роботі привела до вступу в аспірантуру для продовження навчання (1949-1952 рр.) на кафедрі фармакології. Наукова діяльність Катерини Василівни у цей час була спрямована на вивчення шляхів фармакологічної корекції серцево-судинних розладів. У 1953 році під керівництвом професора Г.Є. Батрака нею була успішно захищена кандидатська дисертація з теми "Влияние препаратов астрагала на сердечно-сосудистую систему".

З 1953 по 1955 р. молодий вчений продовжувала працювати асистентом на кафедрі фармакології, однак потяг до клінічної роботи привів до переходу на кафедру госпітальної терапії, де Катерина Василівна продовжувала свою наукову, клінічну та дослідницьку роботу під керівництвом видатного вченого, професора І.І. Крижанівської. Результатом такої плідної співпраці став успішний захист в 1964 році докторської дисертації з теми "О роли центральной нервной системы в реакции на строфантин у больных с недостаточностью кровообращения".

У 1965 році молодий та енергійний доктор медичних наук Катерина Василівна Попова обирається на посаду завідувачої кафедрою факультетської терапії-2, яка була створена у 1954 році на базі 9-ї лікарні м. Дніпропетровська, де проводилось викладання цієї дисципліни студентам педіатричного, санітарно-гігієнічного, а з 1968 року і вечірнього відділення лікувального факультету. Ця кафедра була створена ще в 1954 році на базі 9-ї лікарні м. Дніпропетровська, її очолювали спочатку доцент Е.І. Хаїт, у подальшому І.І. Крижанівська та А.І. Ентін.

Неможливо переоцінити вклад Катерини Василівни в модернізацію навчального процесу з факультетської терапії. Разом із зацікавленими співробітниками кафедри – досвідченими

викладачами, лікарями, вченими професором В.Н. Горбенко, доцентами В.Ф. Вільгусевич, Т.М. Гайдамакою, Ю.Ф. Катужковим, Т.Т. Земляною, Н.Д. Чухрієнко, асистентами З.Ф. Августиневич, І.І. Юрченко, Н.К. Тарасовою та іншими втілювалася в життя нова концепція викладання факультетської терапії.

Складаються принципово нові програмовані посібники з викладання цієї дисципліни:

«Сборник упражнений по дифференциальному диагнозу» (1969 р);

«Контрольные задания по курортологии для студентов мединститута» (1971 р);

«Сборник дифференциально-диагностических задач по внутренним заболеваниям» (1969 р.);

«Учебное программированное пособие по курортологии» (1971 р).

За дорученням відділу з вищої медичної освіти МОЗ України співробітниками кафедри під керівництвом К.В. Попової був створений набір із 30 навчальних друкованих таблиць "Серцево-судинні захворювання та вади серця" (Київ, 1980р.). Набір цих таблиць і в цей час використовується в навчальному процесі, їх використовували також викладачі інших вузів України та за її межами.

Наполеглива праця кафедри під керівництвом Катерини Василівни була відзначена Ректоратом ДМІ та в 1976 році статус кафедри був підвищений і з цього часу вона стала кафедрою факультетської терапії лікувального факультету, де велось викладання за курсами факультетської терапії та фізіотерапії. Катерина Василівна була майстром клінічного викладання. Не одне покоління лікарів із вдячністю згадує високо-професійні лекції, клінічні огляди, практичні заняття.

Починаючи з 1965 року, Катерина Василівна разом з колективом кафедри розробляла наукову проблему вивчення різних ланок патогенезу діагностики та лікування серцево-судинної патології при таких захворюваннях, як хронічна серцева недостатність, ревматичні вади серця, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та інших.

Для вирішення поставлених завдань під керівництвом Катерини Василівни була реорганізована матеріально-технічна база для проведення наукових досліджень: створений кабінет функціональної діагностики, який був обладнаний найсучаснішим у той час обладнанням - багатоканальним електрокардіографом, сфїгмографом, спірографом, тахоосцилографом. У практику наукових досліджень та практичну роботу лікарні були впроваджені реополі-

кардіографія, тетраполярна грудна реографія, УЗД серця, реографія легеневої артерії, аорти, судин кінцівок, мозку. Була розширена кафедральна біохімічна лабораторія, освоєні та впроваджені нові біохімічні методи дослідження добової секреції катехоламінів, ацетилхоліну, холінестерази, рівнів електролітів у сироватці та еритроцитах, молочної та піровиноградної кислоти, кислотно-лужного балансу, білків крові, імуно-біологічного комплексу та інші.

Зусиллями Катерини Василівни науково-педагогічна та лікувальна діяльність кафедри була поширена і на 6 міську лікарню Дніпропетровська, та з 1989 року саме ця лікарня стала провідною базою кафедри факультетської терапії.

Результати плідної наукової діяльності Катерини Василівни знайшли відображення у 175 наукових роботах. Під її керівництвом виконано 11 кандидатських дисертацій. Катерина Василівна є співавтором 5 монографій, винаходів, методичних розробок. Підсумки наукових досліджень були опубліковані в матеріалах VIII, IX, X, XI республіканських з'їздів терапевтів України (1969, 1973, 1977, 1982рр.); IV і V республіканських з'їздів терапевтів Білорусії (1969, 1973 рр.); III Всесоюзного з'їзду геронтологів (1976 р.), I та II з'їздів кардіологів України (1978, 1983 рр.); IX Республіканської конференції IV Головного управління МОЗ УРСР (1979 р.); Пленуму правління Всесоюзного наукового товариства терапевтів (1978р.); Республіканської конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження М.Д. Стражеска (1976р.); VII республіканського (1981р.) та IV Всесоюзного з'їздів акушерів-гінекологів (1983р).

Багато уваги Катерина Василівна приділяла організації кваліфікованої медичної допомоги населенню. Співробітники кафедри, а також Катерина Василівна особисто проводили огляд пацієнтів у всіх профільних відділеннях міської лікарні № 9, 6, поліклінічних відділеннях 3-ї, 12-ї, 21-ї лікарень. На кафедрі виконувались госпрозрахункові науково-дослідні роботи, завдяки яким надавалась кваліфікована медична допомога працівникам заводів ім. Комінтерна, меблевої та фурнітурної фабрики, Орільської птахофабрики.

Катерина Василівна є визнаним авторитетом як науковець, лікар, викладач. Багато років вона очолювала предметну комісію ДМІ з терапії, була керівником наукової комісії з проблем серцево-судинних захворювань. Обиралась членом правління Республіканського товариства терапевтів,

членом Правління та Президії правління Республіканського товариства кардіологів.

З 1980 року була обрана головою обласного наукового товариства кардіологів та терапевтів.

Залишивши керівництво кафедрою у 1991 році, К.В. Попова продовжила працювати професором кафедри, а потім професором-консультантом Дніпропетровської державної медичної академії.

Урядові нагороди: почесні знаки "За відмінні успіхи у вищій школі", "Відмінник охорони здоров'я", медаль "Ветеран праці", почесна грамота МОЗ України, 15 почесних грамот обласної,

міської та районної адміністрації, ректорату – свідчать про велику шану до ювіляра та її заслуг у науково-педагогічній та лікувально-профілактичній діяльності в Дніпропетровській області. Вже багато років ім'я К.В.Попової занесено до Книги Пошани ДМА.

Колектив кафедри на чолі з чл.-кор. АМН України, професором Тетяною Олексіївною Перцевою в ці дні згадують Катерину Василівну-видатного вченого, талановитого педагога, вдумливого лікаря, колегу, високо-освічену й порядну людину.

Стаття надійшла до редакції
27.11.2015

